UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1962 — N° 18

LE FOND D'ŒIL DANS LES DYSPROTEINEMIES

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en mars 1962

PAR

Jean-Claude GUY

Membres du Jury

MM.	CALMETTES	*Président*
	AUVERGNAT	*Assesseurs*
	DEODATI	
	COMMANAY	
	BESSOU	*Suppléant*

IMPRIMERIE JULIA
2, rue Temponières
TOULOUSE

1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546525_0021

LE FOND D'ŒIL
DANS LES DISPROTEINEMIES

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1962 N° 18

LE FOND D'ŒIL DANS LES DYSPROTEINEMIES

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en mars 1962

PAR

Jean-Claude GUY

Membres du Jury

MM.	CALMETTES	*Président*
	AUVERGNAT	*Assesseurs*
	DEODATI	
	COMMANAY	
	BESSOU	*Suppléant*

IMPRIMERIE JULIA
2, rue Temponières
TOULOUSE

1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN.	MM. Lazorthes.
1er ASSESSEUR	N...
2e ASSESSEUR	Cadenat E.
DOYENS HONORAIRES.	Gorse, Calvet, Lefebvre, Brustier.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ribaut, Vallois, Clermont, Nanta, Ducuing, Tapie.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale.	MM.	Mériel,
Clinique médicale.		Gadrat.
Clinique chirurgicale et Gynécologie.		Fabre (P.).
Clinique chirurgicale et du Cancer.		Grimoud.
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie.		Virenque.
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques.		Bazex.
Clinique des Maladies de la Tuberculose et Pathologie interne.		Morel.
Clinique des maladies des voies urinaires.		Lhez.
Clinique médicale infantile et Puériculture.		Sorel (R.).
Clinique de Neurologie et Psychiatrie.		N...
Clinique obstétricale.		Guilhem.
Clinique odonto-stomatologique.		Cadenat.
Clinique ophtalmologique. . . .		Calmettes.
Clinique O.R.L. et de Chirurgie maxillo-faciale.		Calvet.
Clinique traumatologique des membres.		Rieunau.
Accouchement et Obstétricie sociale.		Pontonnier.
Anatomie.		Lazorthes.
Anatomie appliquée.		Poulhès.
Anatomie pathologique.		Fabre (J.).
Bactériologie, Hygiène, Médecine sociale.		Andrieu.
Chimie biologique.		Valdiguié (P.).
Electro-radiologie.		Marquès.
Embryologie.		Broussy.
Histologie.		Bimes.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.		Darnaud.
Médecine légale et du Travail		Planques.
Médecine sociale.		Bounhoure.
Parasitologie.		Bouisset.
Pathologie chirurgicale.		Dambrin.
Pathologie générale et Médecine expérimentale.		Sendrail.
Physico-Chimie.		Auvergnat.
Physiologie.		N...
Physiologie appliquée et Pharmacologie.		Baisset.
Physique biologique et médicale.		Bugnard.
Propédeutique médicale		Géraud.
Thérapeutique		Dardenne.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie gén. et comparée. .	MM.	Coulouma.
Pathologie médicale.		Laporte J.
Bactériologie.	Mme	Enjalbert.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie.	MM.	Laporte Y.
Biochimie médicale.		Douste-Blazy.
Physique médicale.		Bru.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie.	MM.	Bastide.
Anatomie pathologique		Bouissou.
Anesthésiologie.		Lareng.
Carcinologie.		Estrade.
Histologie et Embryologie. . .		Planel.
Parasitologie		Ruffié (J.).
Pathologie expérimentale		Gleizes.
Physiologie.		Montastruc.
—		Bessou.
Physique médicale.		Commanay.

AGREGES

Médecine générale.	MM.	Monnier.
—		Ribaut.
—		Delaude.
—		Calazel.
—		Rascol.
Chirurgie générale.		Enjalbert.
—		Ficat.
—		Pasquié.
—		Souquet.
—		Sarrazin.
Dermatologie - Syphiligraphie		Dupré.
Hydrologie.		Denard.
Médecine légale		Grèzes-Rueff.
Obstétrique.		Espagno.
Odonto-stomatologie.		Cadenat (H.)
Pédiatrie.		Bardier (A.)
Rhumatologie.		Ruffié (R.).

AGREGES LIBRES

Anatomie.	MM.	Thomas.
Obstétrique.		Déodati.
Oto-Rhino-Laryngologie. . . .		Claux.
Pathologie chirurgicale.		Dieulafé.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique, Cryptogamie.	Mme	Dulucq-Mathou.
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle.	MM.	Bourbon.
Chimie pharmaceutique.		Blanc.
Histoire naturelle.		N..
Matière médicale.		Vincent.
Pharmacie chimique et Pharmacodynamie.		Caujolle.
Pharmacie galénique.		Stanislas.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie.	M.	Couturier.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences naturelles.	Mme	Caujolle
	M.	Roux.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie.	MM.	Breuillaud.
Sciences physiques.		Pitet.
Toxicologie.		Broussy G.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal.	MM.	Roche.
Secrétaire.		Berrut.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

A MES PARENTS

Avec toute ma reconnaissance.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. CALMETTES

Officier de la Légion d'Honneur

Professeur de Clinique Ophtalmologique

Il nous a accueilli avec bienveillance dans son service.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. AUVERGNAT

Chevalier de la Légion d'Honneur

Professeur de Physico-Chimie

Il nous a accueilli avec bienveillance dans son laboratoire.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. DEODATI

Chevalier de la Légion d'Honneur

Professeur Agrégé d'Ophtalmologie

Il a bien voulu nous confier le sujet de ce travail.

Qu'il soit assuré de la sincérité de notre reconnaissance et de notre respectueux attachement pour le précieux enseignement qu'il ne cesse de nous prodiguer.

MONSIEUR LE PROFESSEUR COMMANAY

Professeur Agrégé de Physique Médicale

Nous le remercions pour l'honneur qu'il nous fait de le compter parmi nos juges.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BESSOU

Professeur Agrégé de Physiologie

Qu'il veuille bien trouver ici un témoignage de notre très respectueuse amitié.

A NOS MAITRES DU SERVICE
D'OPHTALMOLOGIE
et anciens chefs de clinique

MONSIEUR LE DOCTEUR GARIPUY

MONSIEUR LE DOCTEUR DELFOUR

MONSIEUR LE DOCTEUR BEC

MONSIEUR LE DOCTEUR BECHAC

Nous le remercions particulièrement de son aide déterminante dans la rédaction de ce travail.

MONSIEUR LE DOCTEUR H. COUADAU
Chef de Clinique à la Faculté

A TOUS MES CAMARADES DU SERVICE D'OPHTALMOLOGIE
ET DU CENTRE D'ORTHOPSIE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. FERRET-BOUIN
Professeur Agrégé de Physique Médicale

A MONSIEUR LE DOCTEUR GOUZY
Ancien Chef de Clinique Chirurgicale

A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI PRADEL

A MONSIEUR LE DOCTEUR DELCOUR

A TOUS MES AMIS

A L'INSTITUT DE DOCUMENTATION CHIBRET

Qui a si aimablement mis à notre disposition son service et son concours pour la réalisation de ce travail.

INTRODUCTION

Durant ces dernières années, des études basées sur l'équilibre physicochimique du sérum ont permis de mettre en évidence un certain nombre d'affections caractérisées essentiellement par des modifications de sa fraction protidique.

Il n'est pas surprenant que l'on puisse observer au niveau du fond d'œil des perturbations relevant de ce trouble humoral de même qu'il en existe dans les altérations des éléments figurés du sang. Les premières modifications ophtalmoscopiques publiées se rapportent à la maladie de Khaler, où l'existence d'altérations particulières du fond d'œil fut très tôt remarquée.

Au fur et à mesure que se précisait cette silhouette ophtalmoscopique on apprit à l'identifier dans des syndromes cliniques présentant des airs de parenté avec les myélomes d'une part et avec les leucoses lymphoides d'autre part, se distinguant toutefois les premiers par l'absence de signe radiologique et une évolution différente, et, des secondes par un hémogramme et un étalement médulaire atypiques. Ces malades étaient ainsi rangés suivant le cas dans le cadre d'attente des myélomes atypiques, des myélomes sans myélomes ou des cryptoleucoses lymphoïdes.

C'est le mérite des progrès réalisés récemment dans le domaine de la physico-chimie et de la chimie-biologique que d'avoir projeté une clarté nouvelle sur ces apparentes contradictions et permis d'individualiser ainsi un groupe frontière : les maladies dysprotéinémiques.

Il faut cependant signaler d'emblée, et nous aurons l'occasion de préciser ce point au chapitre de la physio-

pathologie, que seules les DYSPROTEINEMIES s'accompagnant d'hyperviscosité sanguine réalisent l'image ophtalmoscopique particulière du « fundus para-protéinémicus » décrit par BERNEAUD-KOTZ *et* JAHNKE *en* 1954, *de sorte que nous croyons particulièrement bien choisi pour les désigner le terme de « VISCO-PROTEINEMIES » proposé par* WALDENSTROM.

Nous nous proposons d'envisager successivement :

1) *Les étapes de la connaissance des protéinémies : para protéinémies, dysprotéinémies, dysglobulinémies.*
2) *Le profil clinique et biochimique des dysglobulinémies majeures.*
3) *Les étapes de la connaissance du fond d'œil dysprotéinémique.*
4) *Le fond d'œil dysprotéinémique.*
5) *Observations.*
6) *Diagnostic différentiel.*
7) *Diagnostic étiologique - Le syndrome humoral.*
8) *Essai physiopathologique.*
9) *Conclusions.*
10) *Bibliographie.*

CHAPITRE II

Etapes de la connaissance des protéinémies : Paraprotéinémies, Dysprotéinémies, Dysglobulinémies

A l'époque pas si lointaine où l'on ne savait guère apprécier que les modifications quantitatives du métabolisme protidique global a succédé une ère d'appréciation plus fine avec les progrès de l'électrophorèse. L'électrophorèse sur papier, par la simplicité de sa technique, est devenue l'examen de routine et de dégrossissage que l'on sait, mais l'electrophorèse en gel constitue l'une des modalités les plus intéressantes de l'electrophorèse sur support et l'abondance des travaux à son sujet en témoigne.

C'est alors que les techniques nouvelles font progresser les connaissances acquises et l'on ne parle plus désormais seulement d'une hyperprotidémie globale mais d'une hyperglobulinémie anormale, homogène, variable selon les cas.

En 1940, Apitz, frappé par la mobilité électrophorétique tout à fait particulières des globulines du myélome, caractérisée par un pic pointu à base étroite correspondant à une fraction protidique absente chez le sujet normal, crée pour la désigner le terme de « paraprotéinemie ».

Wuhrmann (268) oppose ainsi les paraprotéinémies caractérisées par la présence dans le sang de substances protéiques électrophorétiquement homogènes mais qui normalement lui sont étrangères, aux dysprotéinémies : altérations soit purement quantitatives soit qualitatives de protéines normalement présentes dans le plasma.

Pareille innovation dans le métabolisme protidique aboutissent à l'apparition de « substances protéiques étrangères au sang » pouvait apparemment sembler surprenante. Et de ce fait les progrès récemment réalisés dans la connaissance de ces maladies par l'immuno-électrophorèse n'ont pas confirmé cette distinction première. Il semble en effet que, même dans les perturbations particulièrement importantes que réalisent le myélome et la maladie de Waldenstrom, la protéine très anormale rencontrée ne soit pas « une substance protéique entièrement étrangère au sang » puisqu'elle est révélée par l'immuno-électrophorèse en utilisant un sérum de cheval hyperimmunisé par les *constituants du sérum humain* normal. Il semble donc s'agir seulement de *modifications partielles* de ces protéines qui les rendent différentes des protéines normales d'un point de vue qualificatif et qui méritent donc plutôt le nom de dysprotéinémies.

Ainsi donc le terme de *paraprotéinémie* semble de plus en plus devoir céder la place au concept de *dysprotéinémie*, au fur et à mesure que les progrès de l'analyse immuno-électrophorétique nous renseignent mieux sur la nature de ces protéines.

Ainsi conçu, le terme de dysprotéinemie englobe les altérations qualitatives et quantitatives touchant aussi bien le groupe des albumines que des globulines.

En pathologie, les variations de l'albumine *sont très rares*, apparaissant uniquement quantitatives et se faisant toujours dans le sens d'une diminution au moins relative de sa concentration.

Wuhrmann (268) signale l'existence d'un seul cas d'analbuminémie et de double albuminémie dans la littérature.

Les modifications protéiques du sérum sont donc pratiquement résumées par *les dysprotéinémies*.

Ces dysprotéinémies groupent :

— Les modifications purement quantitatives : hyperglobulinémies simples des collagénoses par exemple.

— et les modifications qualitatives ou les protéines présentent des caractères anormaux, apparaissant non pas comme un corps nouveau, innovation du métabolisme protidique, tel qu'on l'avait cru d'abord, mais une un « déviationisme » une étape anormale constituant le trépied des dysglobulinémies majeures. Ces dysglobulinémies groupent :

— La maladie de Khaler,

— Les cryoglobulinémies,

— Les macroglobulinémies.

Seule la présence de globulines franchement anormale va avoir un retentissement sur la sphère oculaire.

— Soit qu'il s'agisse d'une cryoglobuline responsable de modifications ophtalmologiques très particulières,

— Soit qu'il s'agisse des protéines anormales de Khaler ou des macroglobulines dont la présence dans le sérum est un facteur d'agglutination érythocytaire et d'hyperviscosité sanguine, de sorte que le terme de viscoprotéinémies proposé par WALDENSTROM en 1954 nous semble particulièrement bien choisi pour les désigner.

Ainsi les progrès de la connaissance biologique des protéinémies trouvent leur reflet dans les variations terminologiques qui se sont succédées : paraprotéinémies, dysprotéinémies, dysglobulinémies.

Nous savons quelles sont les raisons qui nous font résumer notre étude au groupe des dysglobulinémies majeures.

CHAPITRE III

Profil clinique et biochimique des dysglobulinémies majeures

Ces affections possèdent toutes en commun l'existence de protéines anormales dont la présence dans le plasma est un facteur d'accélération de la vitesse de sédimentation d'hémo-agglutination à cause de leur pouvoir gélifiant et donc l'hyperviscosité sanguine.

La plus anciennement connue est la maladie de Khaler.

— Les macroglobulinémies sont d'individualisation beaucoup plus récente et proches parentes de la précédente.

— Les cryoglobulinémies forment en fait un groupe mal défini constituant plutôt un syndrome biologique pouvant être présent dans le myélome multiple comme dans la maladie de Waldenstrom.

A. — MALADIE DE KHALER

Le diagnostic de maladie de Khaler s'il peut être dans quelques cas évoqué des arguments cliniques (douleurs osseuses, fractures spontanées) ou radiologiques (aspects microlacunaires), n'est le plus souvent confirmé que par des examens biologiques qui viennent apporter un ou plusieurs des éléments essentiels :

— augmentation considérable d'une protéine de mobilité gamma, bêta ou plus rarement alpha entraînant une hyperprotéinémie massive,

— présence dans les urines d'une protéinurie particulière, par ses caractères de thermo sensibilité et de thermo solubilité (protéines de Bence Jones),

— Plasmocytose médullaire enfin avec bien souvent des plasmocytes très atypiques.

L'étude de ces protéines anormales montre qu'elles présentent un certain nombre de caractères physico-chimiques bien particuliers.

Le caractère d'homogénéité de ces protéines au point de vue mobilité électrophorétique se traduit par un accident aigu du protéinogramme contrastant avec l'élévation le plus souvent en dome que l'on observe dans les modifications uniquement quantitatives (collagénoses par exemple).

On sait que sur le plan hystologique, l'hyperplasie se limite à la moelle osseuse d'où le nom de myélome. Cette hyperplasie aboutit à la prolifération de plasmocytes. Il est juste de signaler que ces éléments plasmocytaires se signalent souvent par des atypies : anomalies de taille, de maturation, de morphologie et de coloration. Cette cellule plasmocytaire a comme origine la cellule réticulaire. La corrélation entre la présence d'une plasmocytose médullaire et d'une protéine sérique anormale évoque le rôle des plasmocites dans la synthèse de ces protéines.

La production d'anticorps et donc de gamma globulines par le plasmocyte a été prouvée par la technique des anticorps fluorescents.

La présence des protéines anormales identiques aux protéines sériques anormales, parmi les protéines intracellulaires des plasmocytes médullaires, a été mise en évidence par divers auteurs.

Enfin, le rôle des plasmocytes dans la synthèse des protéines anormales a été prouvé par Nathans dans les cas de tumeurs à plasmocytes de la souris.

Selon les données, Di Guglieimo, Regniers et Duret désignent cette maladie, comme d'ailleurs la maladie de Waldenstrom, sous le terme de Réticulose avec dysprotéinémie.

B. — LES MACROGLOBULINEMIES

LA MALADIE DE WALDENSTROM

La macrobulinémie de Waldenstrom décrite en 1944, est une affection peu fréquente dont l'originalité anatomo-clinique nouvelle repose sur un trépied symptomatique, biologique et anatomique.

Sur le plan clinique, c'est une affection de la 2e moitié de la vie qui associe une anémie souvent importante, une adénosplénomégalie et un syndrome hémorragique marqué par des épistaxis, des gingivorragies et des hémorragies rétiniennes bien particulières. Notre propos est précisément d'individualiser la personnalité de ce fond d'œil dysprotéinémique.

L'évolution chronique en plusieurs années se fait vers la mort par hémorragies, anémie ou infection.

Les arguments biologiques permettent seuls l'identification précise de cette affection. En effet si l'anémie ne présente aucun caractère particulier, le leucogramme est parfois lymphocytaire sans être jamais leucémique.

L'étude des protides montre des perturbations extrêmement importantes de la formule protéique qui se manifeste par :

— Une augmentation considérable de la vitesse de sédimentation.

— Une augmentation importante de la viscosité du sérum qui peut même aller jusqu'à la gélification à basse température.

— Une augmentation très nette des protides totaux que l'électrophorèse montre due à la présence d'une protéine anormale caractérisée par sa mobilité intermédiaire entre béta et gamma en électrophorèse en veine liquide, gamma sur papier. Son caractère d'euglobine rend les tests de floculation particulièrement fortement positifs surtout le test de SIA à l'eau distillée et la courbe de

précipitation des eu-globulines à différentes pH. L'ultra centrifugation permet de déceler une augmentation considérable de l'accident M du diagramme correspondant à la présence d'une protéine de constante de sédimentation 17 unité Svedverg. Enfin, du point de vue immuno-chimique, il s'agit d'une protéine identique à la Beta 2M physiologique.

Sur le plan anatomique, il existe une prolifération intense d'un type cellulaire particulier : la cellule lympho-réticulaire de Rohr, d'origine réticulaire, possédant une fonction sécrétrice. Seuls des examens cytologiques précis tels la microscopie électronique permettent de déceler dans ces cellules une structure ergatoplasmique originale. Cette prolifération de base s'accompagne de modifications cytologiques concomittantes plus discrètes telles que plasmocytoses, mastocytoses, etc... L'originalité de ce processus prolifératif est son caractère envahissant, diffus et irréversible qui signe la malignité de la maladie, même si les cellules caractéristiques n'en présentent que peu de stigmates.

LES MACROGLOBULINEMIES SYMPTOMATIQUES

Ce tableau biologique si particulier, caractérisé par l'apparition d'une macroglobuline tout à fait anormale n'est pas l'apanage exclusif de la maladie de Waldenstrom.

Cette macroglobuline peut en effet trouver une matrice dans la stroma-réaction de processus inflammatoires variés avec prolifération lympho-réticulaire (stroma-réaction de Mallarme). Il s'agit en général d'affections bien diagnostiquées au cours desquelles une électrophorèse a mis en évidence une protéine anormale de mobilité intermédiaire aux béta et gamma globuline et que l'ultracentrifugation révèle être une macroglobuline.

Nous empruntons à Michon et Striff (235) le tableau suivant qui groupe les diverses maladies au cours desquelles une macroglubulinémie a été décrite :

1° *Affections hépatiques :*

— Cirrhoses (Bolte, Hartmann, Boivin, Fauvert, Bergot, Jannke, Cattan, Olmer).
— Hépatites virales (Di Guglieimo Hartmann).
— Hépatites de la mononucléose (Hartmann).
— Hémochromatoses (Hartmann).

2° *Affections rénales :*
— Néphrose lipidique caractérisée (Jahnke, Waldestromj.
— Syndrome néphrotique (Quatrin).
— Amylose rénale (Jahnke).

3° *Collagénoses :*
— Lupo-érythémato-viscérite de Libmann-Sachs (Waldenstrom).
— Périartérite noueuse (Waldenstrom).
— Arthrite rhumatoide (Nan Svartz).
— Maladie rhymatismale en général (Nan Svartz).
— Polyarthrite chronique évolutive (Hartmann).

4° *Affections néoplasiques :*
— Carcinose diffuse (Rose).
— Sarcome (Brausteiner).
— *Lymphosarcome* (Abrams).

5° *Leucémies :*
— Leucoses aiguës (Waldenstrom).
— Leucémies myéloides et lymphoides (Laurel, Braunsteiner, Jahnke, Moulsky).

6° *Parasitoses :*
— Kala-Azar (Waldenstrom).
— Toxoplasmose (Cleve, Bergot, Charmot).
— Distomatoses (Harmann).
— Syphilis (Wili).

7° *Divers :*
— Purpura hyperglobulinémique (Jahnque, Laurin.)
— Agamma-globulinémie (Barandum).
— Syndrome de Felty (Cleve).
— Syndrome de Sjogren (Rose).
— Splénomégalies africaines avec macroglobulinémie (Gercoo).

De plus en plus, la macroglobulinémie apparaît donc comme un symptôme « symptôme dont la dignité semble de plus en plus réduite » (KAPPELER-148). Aussi nous trouvons parfaitement justifiée l'opinion de MICHON et STREIFF qui proposent de parler non plus de macroglobulinémie de Waldenstrom, mais de la maladie de Waldenstrom dont la macroglobuline n'est que l'un des éléments. De même proposent-ils de ne plus parler de macroglobulinémies symptomatiques, mais par exemple de cirrhoses avec macroglobulinémie.

Quoiqu'il en soit, cette globuline anormale trouve son support dans l'activité sécrétoire d'une cellule d'origine réticulaire de même que plasmcyte dumyélone secréterait la globuline anormale que l'on sait. Aussi ces affections rentrent-elles pour REGNIERS (210) dans le groupe le plus vaste des « réticulose avec dysprotéinémie ».

C. — LES CRYOGLOBULINEMIES

La cryoglobulinémie, terme créé en 1947 par LENER et WATSON, constitue une propriété que peuvent acquérir accessoirement certains sérumpathologiques, caractérisés par la présence de fractions globuliniques précitées à froid et se redissolvant à la température ordinaire.

La cryoglobulinémie accompagne presque toujours une anomalie majeure des globulines. Cette anomalie peut être purement quantitative. C'est ainsi qu'on la rencontre au cours d'augmentations massives de gamma-globulines normales telle qu'elle peut-être observée au cours de maladies parasitaires comme le Kala-Azar par exemple. Mais la cryoglobulinémie peut aussi s'observer au cours de modifications qualitatives de la fraction globulinique du sérum, soit dans le myélome, soit dans la maladie de Waldenstrom. La cryoglobulinémie expliquerait alors certaines manifestations oculaires tout à fait particulières et en particulier l'hémo-agglutination au niveau des anses limbiques. Sous l'effet du froid qui peut-être observé directement à la lampe à fente si l'on utilise un grossissement suffisant.

Cliniquement, on note un syndrome hémorragique cutané et muqueux et un syndrome de Raynaud. L'aspect purpurique est noté surtout aux parties du corps exposées au froid : jambes, bras, nez, oreilles. Il adopte l'aspect d'une crise urticarienne.

Les hémorragies sont surtout des épitaxis des gingivorragies, mais tous les territoires peuvent saigner.

Les tests de l'hémostase sont normaux, mais le test du lacet est ici souvent positif ce qui le différencie du purpura de Waldenstrom où il est négatif.

L'étude de la V. S. n'est pas possible à la température oridinaire. Elle est très accélérée à 37. Signalons la grande difficulté qu'il peut y avoir à prélever le sang qui peut gélifier dans l'aiguille et à plus fortes raisons dans les autres phases des examens biologiques ; en effet, d'après Bernard, la température de gélification moyenne est située entre 15 et 18.

A côté de ces cryoglobulinémies essentielles où aucune cause ne peut être mise en évidence et qui ne sont pas rares, les auteurs rapportent de nombreuses cryoglubulinémies secondaires à d'autres affections bien connues.

— dans les bronchectasies (157) ;
— dans le rhumatisme chronique (157) ;
— dans les endocardites lentes (157) ;
— dans le kala-azar (157 ;
— dans la leucémie lymphoide (157-224) ;
— dans la leucémie aléucémique à plasmocytes (131) ;
— dans les lympho-sarcomes (36) ;
— dans la péri-artérite noueuse (226-46) ;
— et surtout au cours des myélomes multiples (157, 9, 38, 112, 171, 134, 214, 133, 74, 191).

La cryoglobulinémie représente donc une altération protéique fréquente et existant dans de multiples affections. L'élévation des cryoglobulines existe en général à des taux suffisants pour que lui soient rapportées les manifestations pathologiques observées et c'est seulement la communauté de propriétés physiques existant entre elles et les globulines qui permet de les réunir.

CHAPITRE IV

Etapes de la connaissance du fond d'œil dysprotéinémique

En 1933, Wintrobe et Buell relèvent chez un malade atteint de myélome multiple avec hyperprotéinémie des troubles de la circulation sanguine et en particulier de la circulation rétinienne consistant en une thrombose bilatérale précoce des vaisseaux rétiniens, accompagnée d'une extrême dilatation des veines avec des hémorragies étendues, les artères restant à peu près inchangées. Deux ans plus tard, Foord, chez un malade présentant une hyperprotéinémie avec autohémoagglutination observe pour la première fois le phénomène du courant granuleux (Sludged Blood) lors de la pression sur le globe.

En 1936, Bing réunit un certain nombre d'observations caractérisées par d'importantes modifications protéiques du sérum et par la fréquence des altérations hémorragiques du fond d'œil.

En 1937, Bonsdorff, Groth et Packalen signalent une décoloration du fond d'œil, des veines extrémement dilatées et des hémorragies rétiniennes dans un cas de myélome atypique avec présence de protéines précipitables d'un poids maculaire très élevé. Marsoxsky, en 1940, rapporte trois cas d'hyperprotéinémie d'un genre inconnu avec tous un fond d'œil comportant une importante congestion veineuse et des hémorragies étendues.

En 1944, Anderson et Samuel publient l'observation d'un malade atteint d'hyperglobulinémie et qui présentait une rétinite proliférante avec suffusions hémorragiques et exsudatives du fond d'œil.

La même année, Waldenstrom présente sa première communication. Les deux cas qu'il décrit s'accompagnent de modification du fond d'œil le premier d'une thrombose de la veine centrale de la rétine, le second comportait seulement des hémorragies.

Uelinger, en 1949, rapporte un cas d'hyperprotéinémie avec hémorragie du fond d'œil, l'index de viscosité étant à 133,6.

Bianchi, Giampalmo et Marmont (1949), observent dans une crypto-leucose avec présence de protéine précipitant au froid des hémorragies et une dilatation des veines de la rétine. A l'examen histologique on retrouve des exsudats riches en protéine.

La première communication complète sur la participation du fond d'œil dans les dysprotéinémies est due à Cagianut et Offmann (1953). L'examen histologique des globes montre des exsudats rétrorétiniens libres d'albumine.

La description la plus approfondie des changements du fond d'œil lors des myélomes et des cryoglobulinémies est publiée par Danis, Braumann et Coppez (1955). Les signes les plus fréquemment rencontrés par ces auteurs sont les hémorragies importantes et disséminées, la dilatation des veines et leur segmentation, les foyers exsudatifs isolés et les troubles hémodynamiques (courant granuleux lors de la compression du globe).

Stobbex (1955) observe chez un malade atteint de macroglobulinémies atypiques de petites et moyennes hémorragies de la rétine, un arrêt de la circulation dans les grosses veines avec infiltrat péri-vasculaire.

Renard Sarraux et Vergez (1956) trouvent très peu de transformations du fondus dans une dysglobulinémie maligne, hémorragies du fond d'œil, veines élargies et vermiformes sont les seuls signes relevés.

Ferriman et Anderson (1956) hospitalisent un malade pour forte baisse visuelle et découvrent des veines élar-

gies et serpentées avec de nombreuses hémorragies de la rétine. Chez ce malade, le sérum se révéla extrêmement visqueux, une macroglobulinémie fut diagnostiquée à l'ultra-centrifugation.

Ellis (1957) dans un cas de cryoglobulinémie massive décrit un rétrécissement moyen des artères de la rétine et un engaînement des veines et des vaisseaux réti-rétiniens. De petites taches rouges au pôle postérieur de l'œil sont rapportées comme hémorragies profondes ou micro-anévrisme. Il voit de plus quelques foyers floconneux .Ce malade montra plus tard l'aspect classique d'une embolie des artères centrales de la rétine. La cryoglobulinémie ne put être prouvée qu'au moment de l'oblitération artérielle.

Landolt (1957) présente un malade avec au fondus des foyers exsudatifs jaunes verts ou grisâtres qu'il rapporte à des dépôts d'albumine homogène ce qu'il prouvera plus tard par l'examen histologique.

Kappeler, Kreds et Riva (1958) donnent une description étendue de vingt et un cas de dysprotéinémies, le fond d'œil est examiné dans dix cas, d'importantes hémorragies sont retrouvées dans quatre cas et des exsudats dans deux autres.

CHAPITRE V

Les signes oculaires des dysprotéinémies

Les modifications observées au niveau du fond d'œil ne peuvent être décrites sans les ressortir d'un examen préalable des altérations survenant dans le reste de l'appareil oculaire.

En effet, si les anomalies que l'on peut observer au niveau des paupières et de l'appareil lacrylmal restent à la fois peu importantes et peu fréquentes il n'en est pas de même des troubles de la circulation conjonctivale.

La fréquence de ces altérations conjonctivales est estimée par CAGLANUT à 10 % des cas macroglobulinémie et de cryoglobulinémie. En réalité, leur fréquence semble au total plus élevée. Une revue de la littérature à ce sujet permet de parler de plus de 20 % des cas et encore faut-il signaler que nous faisons entrer dans ce chiffre nombre d'observations qui ne comportent aucune indication à ce sujet et dont on ne peut savoir si la recherche des troubles de la circulation conjonctivale a été faite et trouvée négative ou simplement omise.

Le premier degré de ces altérations conjonctivales consiste en une hyperhémie simple. Cette hyperhémie est plus accentuée aux angles et s'accompagne de sinuosités vasculaires.

A un stade plus accusé on note un ralentissement circulatoire qui est accompagné d'une auto-agglutination des hématies. On peut voir parfois au courant granuleux spontané (BARR) l'épreuve de MAC LEAN par refroidissement provoqué montrera un ralentissement et même un arrêt de ce courant granuleux avec agglutination en masse des hématies. Cette épreuve toutefois n'est pas d'une valeur absolue et reste négative dans beaucoup de cas de dysprotéinémies.

Les anomalies palpébrales surviennent sous la forme d'une éruption de type papuleux. L'analyse histologique les montre formées de foyer amyloides, hyalins, dysprotéinémiques ; l'hyperpigmentation palpébrale et péri-orbitaire est fréquente dans les dysprotéinémies par myélome.

Les glandes lacrymales restent exceptionnellement atteintes WURMANN (268) rapporte un cas de syndrome de Gougerot-Sjögren typique qu'il rapporte à une macroglobulinimie. CURTZ note l'association du purpura hyperglobulinémique et d'un syndrome de Mickuliez. RENARD, SARAUX et VERGEZ relatent l'observation d'une dysprotéinémie hémorragipare et d'un syndrome de Mickuliez.

Le segment antérieur enfin peut se trouver modifié. DANIS et ELLIS ont noté un aspect en tache hémorragique dans la profondeur du stroma irien. GAGLANUT enfin rapporte une irido-cyclite d'évolution torpide et un glaucome rebelle très douloureux au cours d'une affection dysprotéinémique. Les hémorragies de la chambre antérieure, par contre, n'ont jamais été observées.

Le déficit visuel est aussi un signe d'une importance capitale au cours des dysprotéinémies. La baisse de l'acuité visuelle sera en effet retrouvée le plus souvent à l'interrogatoire des malades, parfois même, elle aura joué le rôle de signe d'appel et les aura dirigés assez tôt vers l'examen ophtalmologique. Fréquemment aussi, elle s'intègre dans un cortège général qui retiendra davantage l'attention.

La baisse de la vue sera parfois très rapide. Un déficit visuel d'installation brève est malgré tout assez rare et ce surtout dans les dysprotéinémies dysglobulinémiques, il sera souvent reconnu lié à une thrombose de l'artère centrale de la rétine qui peut être une complication de la maladie. Plus tard, la baisse de l'acuité visuelle est la règle. Elle semble en rapport avec les lésions hémorragiques et exsudatives de la région maculaire. Elle est rarement due à un décollement rétinien exsudatif (14 cas rapportés dans la littérature).

CHAPITRE VI

Le fond d'œil dysprotéinémique

C'est Berneaud-Kotz qui le premier (15, 18, 19) a réuni les lésions observées au cours des para et dysprotéinémies au niveau du fond d'œil et les a groupées en un syndrome : le fond d'œil dysprotéinémique.

Nous adopterons la classification proposée par l'Ecole Lyonnaise (193).

1° Le syndrome oculaire à minima, c'est-à-dire les perturbations purement hémo-dynamiques ;

2° Le fond d'œil dysprotéinémique proprement dit constitué par la triade hémorragies, modifications veineuses, exsudats ;

3° Les formes compliquées : thrombose vasculaire et décollement exsudatif de signification pronostique grave.

1° LE SYNDROME OCULAIRE A MINIMA

Les troubles de l'hémo-dynamique du fond d'œil au cours des dysprotéinémies peuvent être isolés au début de la maladie. Korsten (151) et constituer un « syndrome oculaire à minima ».

Danis puis Berneaud-Kotz en ont publié une très bonne étude reprise récemment par Paufique et ses collaborateurs.

Si l'on exerce à l'aide de l'ophtalmodynamomètre de Bailliart une pression sur le globe, l'examen ophtalmoscopique montre tout d'abord un aplatissement des troncs veineux débutant dans la zone péripapillaire. Puis, les artères d'abord inchangées s'animent de pulsa-

tions systoliques. Une nouvelle augmentation de pression va provoquer la fragmentation de la colonne sanguine veineuse et lui donner l'aspect d'un courant perlé. Ce courant granuleux est décrit dans la littérature anglo-saxonne sous le terme de sludged blood. Il se dirige lentement vers la papille et objective ainsi l'absence de l'obstruction veineuse.

Augmente-t-on la pression, et les artères seront à leur tour envahies par ce courant granuleux qui fuit maintenant la papille.

PAUFIQUE et ses collaborateurs ajoutent que la vitesse du sang ainsi devenue observable, ne se montre pas la même dans les différentes branches veineuses. Les veines périmaculaires de petit calibre seraient souvent le siège d'un courant granuleux spontanément visible.

2° — LE FOND D'ŒIL DYSPROTEINEMIQUE

Deux types de modifications ont surtout retenu l'attention et ont été notés dans la majorité des observations. Ce sont la dilatation veineuse d'une part et les hémorragies rétiniennes d'autre part. Toutefois, d'autres aspects tels que les exsudats et l'œdème papillaire, bien que moins fréquemment observés n'en font pas moins partie intégrante du fond d'œil dysproténém ique.

Aspect des veines.

A condition de bien les rechercher les altérations des veines sont fréquentes, presque constantes plus de 80 % des observations ophtalmologiques au cours de dysprotéinémies les mentionnent.

Elles sont franchement anormales. Au premier abord, on est frappé par l'augmentation générale de calibre qu'a subi le vaisseau. Cet accroissement de volume est très marqué, mais il n'est pas régulier en effet à de nombreux endroits le vaisseau se resserre, cette variation de calibre est brusque revêtant un aspect en virole et contribue par son contraste avec l'énorme turgescence du vaisseau à

donner un aspect boudiné diversement décrit en chapelet de saucisse, en collier de perles (193, 151, 17).

De plus, les veines décrivent autour de leur trajet anatomique normal des sinuosités assez larges, respectant la direction générale du vaisseau.

Un caractère particulier de cette dilatation et de ces sinuosités est de décroître peu à peu de la papille vers l'ora de manière à redevenir subnormal aux confins ophtalmoscopiques.

Il faut remarquer que la plupart du temps les strictions annulaires observées sur le cours du vaisseau le ramènent à un calibre normal (192), c'est-à-dire à ce qu'il était antérieurement et sur la section considérée.

Les retrécissements sont en général juxta-papillaires loin de tout vaisseau artériel il n'y a pas de perturbation du courant sanguin à leur niveau comme vient d'ailleurs le confirmer l'examen dynamométrique.

L'augmentation de volume des veines de petit calibre peri-maculaire les rend visibles à l'ophtalmoscopie directe et on peut souvent y observer spontanément le phénomène du courant granuleux.

La coloration des veines est foncée et donne un aspect plus sombre au champ rétinien qu'elle s'oppose ainsi à la teinte des veines dans la leucémie où elles sont plus pâles, et à celles de polyglobulies où elles sont beaucoup plus foncées.

En ce qui concerne les anneaux de striction leur teinte est sensiblement plus pâle que le reste du vaisseau ce qui concourt d'ailleurs à augmenter le contraste de calibre.

C'est donc, si l'on s'en tient à cet aspect, une image de stase veineuse qui est la première évoquée, quand à savoir si cette aspect de stase veineuse s'accompagne d'œdème papillaire, les auteurs s'accordent à la juger exceptionnelle et lorsqu'elle est rencontrée, elle serait le plus souvent modérée (171, 186, 37, 220). rarement importante (19) CAGIANUT en rapporte trois exemples.

ASPECTS DES ARTERES

Les modifications artérielles sont toujours peu importantes. Elles contrastent par leur discrétion ou même par leur absence avec l'importance des modifications veineuses.

Leur aspect est souvent normal, elles sont parfois retrécies et subissent une augmentation du reflet pariétal (233). Fréquemment, elles ont l'aspect banal de l'artério-sclérose (212, 243) ou bien prennent une coloration cuivrée (193).

Un cas d'obstruction de l'artère centrale est rapporté par ELLIS, mais il pense que chez ce malade où existait une cryoglobulinémie, celle-ci, bien qu'ayant pu jouer un rôle favorisant, n'était pas déterminante.

LES HEMORRAGIES

Les hémorragies paraissent au cours de dysprotéinémies tout aussi fréquentes que les altérations veineuses. La revue des observations publiées à ce sujet en fait mention dans la proportion de 92 %. MICHON et STREIFF rapportent cette fréquence au fait qu'elles sont plus faciles à observer (179).

Leurs aspects sont essentiellement variables et paraissent varier suivant leur siège, leur abondance, leur ancienneté. Leur description revêt un grand nombre de modalités suivant les observateurs : en flammèches (193-79), en stries, en nappe, en bande, punctiformes voire pseudo-anévrysmales. La taille varie de celle d'une tête d'une épingle à un demi et même un diamètre papillaire. Très rarement centrées par un exsudat, ceux peuvent l'entourer en couronne.

La répartition sur le champ rétinien se fait sans ordre; toutefois, elles possèdent une nette tendance à se produire au pôle postérieur. C'est ainsi, qu'elles peuvent occuper la région maculaire. L'acuité est dans ce cas très diminuée, il en est aussi de très périphérique (79, 83, 47, 186).

Leurs rapports avec les vaisseaux rétiniens restent très imprécis et si parfois elles peuvent être vues orientées par une veine, le plus souvent elles ne sont en rapport avec aucun vaisseau visible (79, 193).

Par rapport aux différents plans rétiniens, leur siège est, soit profond, et elles sont alors visiblement orientées par les fibres rétiniennes, soit superficielles, mais elles n'atteignent que rarement (79) ou jamais (205) le vitré (192).

L'aspect de rétinite microponctuée, décrit par certains auteurs (100), et donné par de multiples hémorragies de petite taille, ne semble pas caractéristique du fond d'œil dysprotéinémique, bien que FAYOLLE le décrive et apporte 2 cas où une image de micro-ponctuation était en rapport avec la maladie de WALDENSTROM.

L'évolution de ces hémorragies suivie par un contrôle ophtalmologique se montre éminement variable, d'un examen à l'autre. Elles peuvent augmenter, regresser ou même disparaître soit en totalité, soit en laissant une trace pigmentée témoin de leur résorption incomplète.

SCHABB (223) les a vu regresser totalement en 3 jours (de même d'ailleurs que les autres signes ophtalmologiques) après plasmophorèse.

En résumé, malgré leur grande fréquence au cours des dysprotéinémies, les hémorragies ne présentent aucun caractère particulier, elles ne sont en rien pathognomoniques.

LES EXSUDATS

Les exsudats sont moins souvent décrits par les altérations précédentes. Néanmoins 30 % environ des observations en signale la présence. Ils sont en général décrits comme voisins de vaisseaux (151). De petite taille, ils peuvent centrer des foyers hémorragiques ou même les entourer de plusieurs côtés. Ils peuvent être ponctués et donner finalement un aspect de rétinite micro-ponctuée (193, 100, 75, 211).

ŒDEME PAPILLAIRE

L'œdème papillaire déjà signalé par CAJIANNUT et par PAUFIQUE est en réalité rarement rencontré. Il est alors le plus souvent discret à moins que n'apparaissent des complications particulières.

3° — FORMES COMPLIQUEES

Deux sortes de complications peuvent apparaître à l'étage oculaire qui auraient une signification fâcheuse pour le pronostic vital : les thromboses vasculaires et le décollement rétinien du type exsudatif.

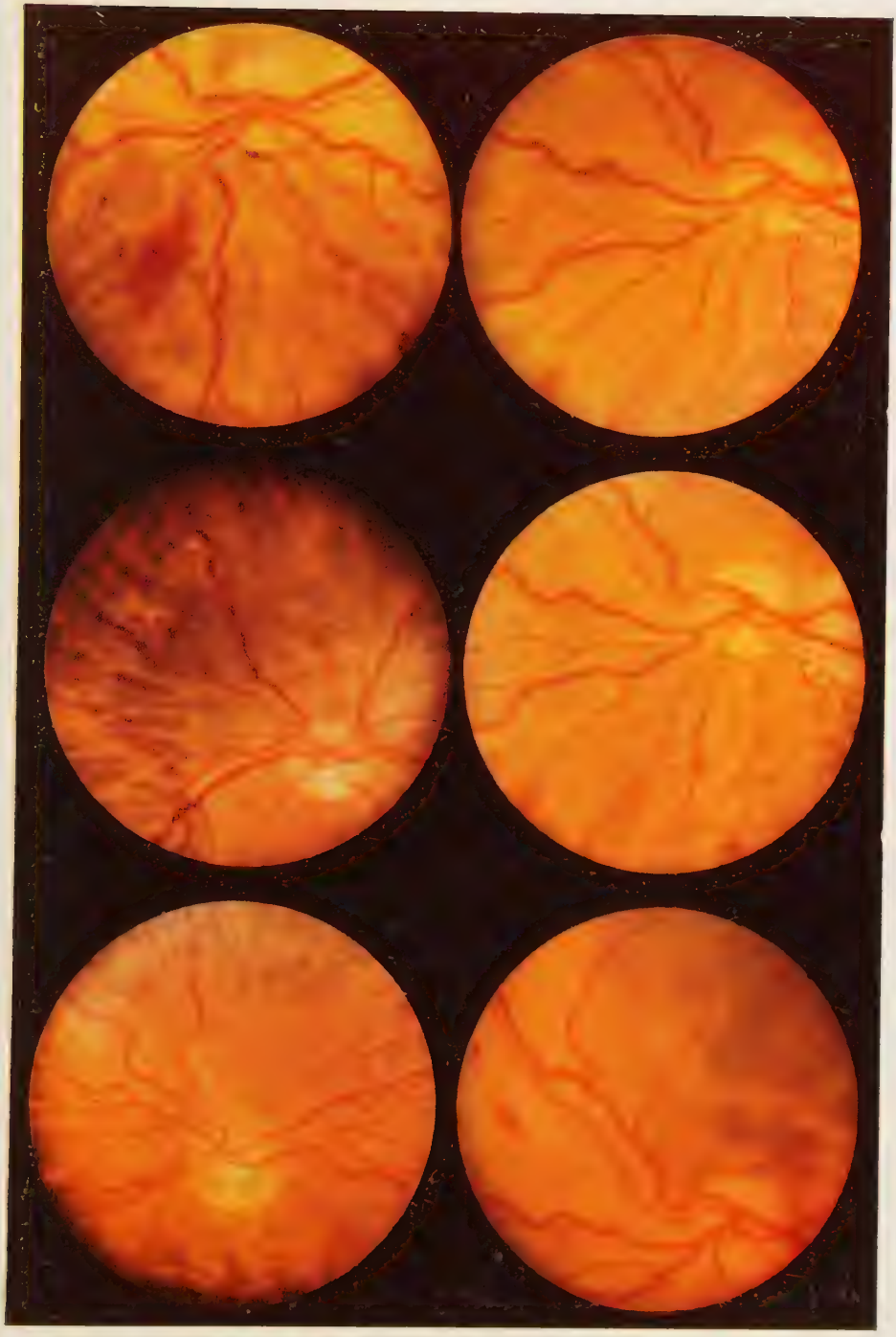
La thrombose de l'artère centrale de la rétine a été signalée par ELLIS (94) et par ANDERSON (5).

Les thromboses veineuses sont plus volontiers rencontrées par FIÈRE (102), ASCENZI (7), LEVRAT (158) et WALDENSTROM lui-même. Un cas semblable figure dans l'une de nos observations. L'ophtalmologiste est amené de plus en plus fréquemment à évoquer ce diagnostic devant une rétinopathie hémorragipare et le tableau d'une thrombose veineuse ayant évolué ou non vers le glaucome hémorragique comme ce fut précisément le cas dans notre 3e observation. Cette complication qui compromet définitivement la fonction visuelle aurait aussi une signification physiopathologique et pronostique. Pour BING et NEEL, les formes nerveuses de la maladie dysprotéinémique et les formes gangréneuses des membres semblent bien être l'expression de thromboses semblables des vaisseaux terminaux des membres de l'encéphale.

Le décollement rétinien de type exsudatif.

CAGIANNUT (49) rapporte 3 cas avec vérification histologique qui présentaient un décollement central et bilatéral de type exsudatif. Il s'agissait d'une suffusion éosinophile de nature paraprotéinique et vraisemblablement d'origine sérique.

Ce tableau correspondrait à une évolution clinique grave à très brève échéance.



Rétinographies de nos trois observations.
On note l'aspect congestif et segmenté du réseau veineux joint à la diffusion des suffusions hémorragiques de tout type.

CHAPITRE VII

OBSERVATIONS

L'observation n° 1 concerne M. José P..., âgé de 67 ans, qui est traité pour une anémie avec asthénie très importante et récemment des hémorragies digestives basses type moelena. Ce malade se présente avant tout comme un anémique avec décoloration des muqueuses, asthénie avec tendance lypothimique et état subfébrile aux alentours de 38 °.

A l'examen clinique, on note une hépato-splénomégalie importante ; le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal et remonte jusqu'au cinquième espace intercostal ; la matité splénique déborde de quatre travers de doigt le rebord costal si bien que la palpation permet d'atteindre le pôle inférieur de la rate. L'exploration des gîtes ganglionnaires découvre la présence de poly-microadénopathies : ganglions fermes, petits, durs et parfaitement mobiles.

Ce malade pose donc le problème d'hémorragies digestives avec hépato-splénomégalies, mais sans hypertension portale : il n'y a pas de circulation collatérale ni d'épanchement ascitique. Un bilan radiologique ne décèle aucun aspect anormal du tractus digestif. L'examen parasitologique des selles direct et après enrichissement demeure négatif. L'hémogramme montre une anémie normochrome sans perturbation de la formule blanche. La vitesse de sédimentation est accélérée : 70 mm par 24 heures. Le taux des protides totaux attent à trois examens successifs 85-95 et 100 gr. par litre. Le médullogramme montre en revanche une prolifération lymphocytaire anormale. Le diagnostic pouvant être évoqué est celui d'une crypto-leucose lymphoïde, mais sur les étalements, l'aspect de la prolifération lymphocytaire est anormal ; aussi demande-t-on une électrophorèse sur papier. Le profil électrophorétique très particulier affirme la présence d'une protéine anormale quantitativement très importante (55 %) émigrant dans la zone des gamma globulines.

Le problème diagnostique se pose alors entre une maladie de Kahler qui ne confirme aucun des éléments cliniques et une maladie de Waldenstrom en faveur de laquelle plaident le médullogramme, les hémorragies intestinales, l'hépato-spléno-adénomégalie.

L'immuno-électrophorèse du sérum montre le trait de précipitation à double contour caractéristique de la béta 2M considérablement augmentée. L'ultra-centrifugation révèle la présence

en quantité importante d'une protéine de constante de sédimentation supérieure à 15 unités Svedberg. Devant de tels signes, le diagnostic de maladie de Waldenstrom est affirmé.

Nous avons examiné ce malade au point de vue ophtalmologique. L'acuité visuelle était conservée à 10/10e aux deux yeux. Les constatations ophtalmoscopiques sont de deux ordres : veineuses et hémorragiques.

Les veines sont modérément dilatées, congestives, à trajet segmenté par des étranglements vasculaires. On note la présence d'hémorragies striées et en flammèche, siégeant de préférence au voisinage des trajets vasculaires. Les papilles sont de contour et de coloration normale, mais à leur niveau la pesée de l'ophtalmodynamomètre fait apparaître un courant granuleux dans le réseau veineux d'abord, puis artériel si l'on accentue la compression.

L'observation 2 est beaucoup plus démonstrative.

Ce sont des manifestations hémorragipares qui ont ouvert la scène clinique de cette maladie, épistaxis abondantes et répétées depuis 1956, purpuras en novembre 1959, prédominant aux membres inférieurs avec ecchymoses faciles.

L'examen clinique montre chez cette malade un peu pâle asthénique, mais à l'état général relativement conservé : une hypertrophie splénique nette mais légère, une hépatomégalie discrète (foie un peu ptosé, dépassant de deux travers de doigt le rebord costal), enfin la présence de polymicro-adénopathies dans les territoires inguinaux, mais surtout axillaires où les ganglions atteignent la taille d'une noisette.

L'hémogramme fait état d'une anémie importante aux alentours de deux millions. Il s'agit d'une anémie normochrome sans caractère particulier avec une valeur globulaire normale. Le leucogramme est sensiblement normal avec un équilibre leucocytaire conservé. Par contre, deux médullogrammes successifs mettent en évidence une prolifération lymphocytaire anormale.

Les perturbations de l'équilibre protidique sont importantes. La cryogélification du plasma rend impossible l'étude de la vitesse de sédimentation, sauf à l'étuve à 37° ; elle est d'ailleurs très accélérée. Le taux des protides totaux est très élevé : 120 et 130 g. par litre. L'étude électrophorétique révèle une augmentation des globulines anormales, de mobilité intermédiaire entre les béta et les gamma.

L'immuno-électrophorèse va permettre l'identification de cette protéine, on note une précipitation importante de la globuline anormale sur la berge cathodique de départ et au contact de la gélose le trait de précipitation à double courbure très évocateur de la béta 2M, dont l'augmentation est un signe pathogénique de la maladie de Waldenstrom. Cette protéine anormale est par ailleurs caractérisée à l'ultra-centrifugation par une constante de sédimentation de 17 unités Svedberg, c'est-à-dire d'une grande mobilité en raison de son poids moléculaire élevé.

Au point de vue oculaire, nous avons vu cette malade à plusieurs reprises.

L'acuité visuelle est modérément abaissée à l'œil gauche : 6/10e alors qu'une amaurose subite s'installe à l'œil droit. On retrouve les modifications constatées chez le précédent malade mais à un degré beaucoup plus marqué.

Les modifications veineuses sont visibles déjà au niveau de la conjonctive bulbaire où l'on note dès l'abord une congestion du réseau veineux juxtalimbique. Cette constatation nous incite à rechercher les modifications du débit circulatoire sous l'effet du froid. Elles sont en effet présentes après applications de blocs de glace sur les paupières fermées, sous l'aspect d'un courant granuleux particulièrement segmenté et ralenti au niveau des anses limbiques.

A l'examen ophtalmoscopique, on retrouve ces modifications veineuses : les veines sont dilatées, turgescentes, tortueuses, noirâtres, écrasées par les artères, leur trajet est segmenté en « chaînes de saucisses ». Ici aussi la compression par l'ophtalmodynamomètre y fait apparaître un courant granuleux.

Les hémorragies sont nombreuses, disséminées sur toute l'étendue des champs rétiniens, mais de préférence à distance de la papille. Elles sont de toute taille et de tout type, striées, nummullaires, quelquefois en flammèche. La papille est normale. Choroïde et vaisseaux choroïdiens paraissent normaux.

OBSERVATION N° 3

C... Alfred, vient consulter le 23 novembre 1957, pour une baisse de l'acuité visuelle de l'œil gauche datant d'une semaine environ.

L'œil droit est normal. L'examen du fond d'œil ne montre aucune anomalie, l'acuité est de 10/10e.

L'œil gauche est en mydriase relative, l'examen du fond d'œil montre une image de thrombose de la veine centrale de la rétine, les veines sont extrêmement dilatées et par saccades on peut apercevoir l'existence d'un courant granuleux saccadé et systolique. On remarque des hémorragies éparses et nummulaires également réparties dans tout le champ rétinien. La vision est à Vq.

Le 7 novembre 1957, le malade est revu ; il présente un œdème cornéen en rapport avec une hypertonie à 50 mm/Hg. Ce glaucome secondaire hémorragique va évoluer vers le glaucome absolu et dans les jours qui suivent on constate une fermeture de l'angle camérulaire, le tonus est à 70, l'œil est peu douloureux la vision est à Vo.

La tension artérielle va se montrer à peu près normale 16-8, l'urée est à 0,45 ; pas de sucre urinaire non plus que d'albumine.

En mai 1958, c'est l'autre œil qui va présenter une baisse de l'acuité visuelle assez rapide ; l'examen biomicroscopique ne

montre rien, les milieux transparents sont normaux, et c'est le fond d'œil qui va à nouveau montrer une image de thrombose des veines centrales de la rétine de l'œil droit avec quelques hémorragies sans caractères particuliers. Le tonus oculaire est très peu augmenté, la vision est à 2/10e. Le malade est alors traité à l'Hydergine intra-musculaire et per os, associée à la Solurutine nicotique.

Sous l'influence du traitement, le tonus est normalisé, les flaques hémorragiques régressent, mais l'acuité baisse à 1/20e. L'état général est peu altéré, les examens biologiques de routine sont normaux.

Le malade n'est revu qu'en avril 1961. Il présente des gingivorragies, des épistaxis ; à l'auscultation, est apparu un souffle systolique, on remarque des œdèmes déclives. La vision est toujours de : OD : V 1/20e — OG : V O.

Le malade est alors admis à l'Hôpital où l'on note en plus des œdèmes et du souffle systolique une anémie avec rate percutable et une éruption purpurique des membres inférieurs.

La biopsie ganglionnaire montre l'absence de lésions spécifiques, mais une hyperplasie réticulaire sans formes anormales avec atrophie du parenchyme lymphoïde.

Le temps du saignement est allongé, le caillot se montre irrétractible, le signe du lacet est positif.

La moelle osseuse se montre infiltrée de cellules lymphomonocytoïdes.

L'immuno-électrophorèse est enfin pratiquée et montre une macroglobulinémie du type Waldenstrom, ce qui plus tard est confirmé par l'ultra-centrifugation.

Un traitement est alors mis en œuvre à base de transfusions de purée globulaires, perfusions de plasma, Vitamine K1, Antibiotiques et finalement Corticoïdes.

Son examen oculaire est actuellement le suivant :

— Œil gauche : Dégénérescence et atrophie après glaucome absolu post thrombose veineuse. V : O.

— Œil droit : F.O. : sur un fond choroïdien nettement visible par atrophie de la couche pigmentée, veines dilatées avec manchons péri-phlébitiques, hémorragies disséminées sur toute la rétine en éclaboussures, artères d'aspect artério-scléreux. V : 1/10e.

ANALYSE DE CES OBSERVATIONS

Ces trois observations ont eu une histoire clinique somme toute assez différente.

Dans les deux premières observations, l'examen ophtalmoscopique fut réalisé alors que le diagnostic était connu ou fortement présagé.

L'observation n° 3 eut, au contraire, une avenue ophtalmologique, la rétinopathie dysprotéinémique ayant évolué vers une thrombose de la veine centrale et le glaucome hémorragique.

Ce fait suscite déjà quelque réflexion.

Certes, comme nous l'avons vu, les troubles de la fonction visuelle sont rarement des signes annonciateurs. Mais cette éventualité doit être connue au point que les dysprotéinémies doivent actuellement être évoquées comme cause possible des thromboses veineuses rétiniennes et l'examen biologique particulier au moins l'électrophorèse sur papier doivent être réclamés dans l'enquête étiologique d'une thrombose veineuse lorsque l'aspect de l'arbre veineux et la diffusion des hémorragies dans les deux champs rétiniens font songer à cette possibilité.

Signalons enfin, que les signes classiques d'hémoagglutination au niveau des anses capillaires limbiques ainsi que l'épreuve de Mac Lean n'ont été trouvés présents que dans l'observation n° 2.

CHAPITRE VIII

Diagnostic différentiel du fond d'œil dysprotéinémique

Certes, aucune des modifications que nous venons de décrire, n'est en elle-même pathognomique et peut-être rencontrée dans d'autres états pathologiques. Il n'en demeure pas moins vrai qu'ainsi groupés, leur ensemble devient hautement évocateur de la rétinopathie dysprotéinémique au point que la différenciation avec d'autres syndromes est possible.

Le fond d'œil dysprotéinémique étant essentiellement constitué par des modifications veineuses et d'importantes et multiples suffusions hémorragiques, les diagnostics ophtalmoscopiques différentiels seront : les thromboses veineuses, les cyanoses rétiniennes et les rétinopathies hémopathiques.

1) *Les thromboses veineuses.*

Ce diagnostic se discutera avec le tableau du fond d'œil dysprotéinémique classique. Mais la discrimination avec les thromboses veineuses est d'autant plus délicate que de véritables thromboses peuvent survenir à titre de complication du fond d'œil dysprotéinémique ainsi que nous l' avons signalé.

Le diagnostic d'une thrombose veineuse localisée à une branche de l'artère centrale, ne prête guère à discussion si ce n'est avec les formes de tout début. En effet, l'importance et la diffusion précoce en surface des lésions du fond d'œil dans la rétinopathie dysprotéinémique ne fait guère discuter le diagnostic qu'avec la thrombose de la veine centrale.

Celle-ci se manifeste par une baisse de la vision qui est rapide et d'emblée très accentuée ce qui ne se voit jamais dans l'évolution oculaire des dysprotéinémies.

Les hémorragies d'autre part y sont beaucoup plus importantes du moins en général, elles sont d'un aspect différent généralement en coup de pinceau. Il existe, d'autre part, un œdeme papillaire qui n'a été qu'exceptionnellement rencontré dans l'évolution des dysprotéinémies. Lorsqu'il existe, il est très discret alors que celui des thromboses veineuses est en règle important.

Enfin, très souvent, dans les dysprotéinémies, l'atteinte oculaire et les altérations de la vision et du fond d'œil surviennent et évoluent de façon à peu près symétrique sur les deux yeux tandis que dans le cas de thrombose veineuse, la bilatéralité est rarissime.

2) *Les cyanoses rétiniennes.*

Par l'hyperviscosité sanguine qu'elles réalisent, les dysprotéinémies sont un facteur de ralentissement du courant circulatoire de retour et par conséquent de stase et d'engorgement veineux. C'est dire que l'aspect de l'arbre veineux des dysprotéinémies évoque le tableau des cyanoses rétiniennes, non pas tant celui des cardiopathies congénitales cyannosiques car elles ne se voient pas au même âge, mais plutôt les cyannoses rétiniennes de la maladie de Vaquez ou l'engorgement veineux du fond d'œil des surcharges de la petite circulation : cœur pulmonaire chronique par exemple. Toutefois, les suffusions hémorragiques y sont exceptionnelles et n'ont jamais, quand elles existent, la diffusion des raptus hémorragiques des dysprotéinémies.

3) *Les rétinopathies hémopathiques,* et singulièrement les rétinopathies leucémiques. Toutefois les nuances ophtalmoscopiques sont nombreuses et méritent d'être soulignées.

L'examen du champ rétinien montrera dans les leucémies une teinte plus pâle, délavée.

Les veines peuvent être dilatées, mais leur couleur est plus pâle, se détachant très mal sur le champ rétinien décoloré. On peut occasionnellement observer un courant granuleux qui est dû ici à une altération des éléments figurés du sang, c'est-à-dire à l'hypercytose.

Les hémorragies de la rétine, présentes elles aussi dans les leucémies, possèdent des aspects évocateurs. Etendues « en flaque » dans les formes aigues, elles sont alors plus superficielles, pré-rétiniennes avec souvent un niveau horizontal réalisant l'image classique en « nid de pigeon ». Plus limitées dans les formes chroniques, telle la leucémie myéloïde, elles sont fusiformes, orientées dans le sens des fibres rétiniennes avec un centre blanc de sédimentation leucocytaire réalisant l'image en « canoë » ou en « cocarde » que l'on n'observerait jamais dans les dysprotéinémies selon PAUFIQUE.

CHAPITRE IX

Diagnostic étiologique : Le syndrome humoral

De plus en plus, le diagnostic de dysprotéinemie pourra être évoqué et orienté par l'ophtalmologiste. Devant la pluralité des étiologies en cause, seul le syndrome humoral biologique fera l'unité et apportera la certitude en permettant l'identification de la protéine anormale.

La présence de cette protéine anormale dans le sérum se caractérise en effet par un certain nombre de signes ; les uns sont les signes d'alerte décelés par des examens de routine et de dégrossissage. Les autres seront à rechercher par des examens plus spécialisés, d'autres enfin fourniront des précisions physio-pathologiques intéressantes.

I. — *Les signes d'alerte*

La vitesse de sédimentation. Dans les cas de cryogélification, on est dès d'abord alerté par l'impossibilité de pratiquer la sédimentation globulaire à la température de laboratoire. Celle-ci n'est possible qu'à l'étuve 37°.

Quoiqu'il en soit, la vitesse de sédimentation est considérablement accélérée et c'est couramment que l'on enregistre des chiffres de l'ordre de 150 mm. Au bout d'une heure et parfois même dès le premier quart d'heure.

Nous saisissons là un mécanisme qui joue un rôle « in vivo » dans l'apparition du courant granuleux dû à la présence de protéines plasmatiques anormales à grand pouvoir gélifiant facteur d'agglutination erythrocytaire.

L'hyperprotéidémie globale. Il voudrait parler d'hyperglobulémie car l'hyperalbuminémie n'est jamais relevée chez l'adulte. Cette hyperprotidémie est souvent très importante et les chiffres les plus élevés sont à coup sur réalisés par le myélome. Toutefois, il est juste de signaler que cette hyperprotidémie n'est pas absolument constante. Plus constantes qu'elle sont les anomalies électrophorétiques sur papier.

L'électrophorèse sur papier. En règle générale, le protéinogramme permet déjà d'évoquer le diagnostic de dysglobulinémie majeure par la constatation sur le papier d'une tache ramassée homogène et dense. Sur le tracé photométrique, elle se traduit par un pic élancé de base étroite et de sommet pointu ; ce pic encore appelé gradient (Kappelers 148) peut se situer différemment dans sa migration électrophorétique. Mais l'identification précise de la protéine en cause conduit à des examens plus spécialisés qui vont permettre de lui accoler l'étiquette de gamma, beta, beta 2 a et beta 2M globuline. Ces examens sont l'immuno-électrophorèse et l'ultra centrifugation.

II. — *Examens spécialisés.*

L'immuno électrophorèse. L'immuno électrophorèse est la combinaison sur une même plaque de gélose d'une séparation électrophorètique des antigènes avec une précipitation spécifique au moyen d'un immuno-serum (Scheidegger).

On pratique une électrophorèse sur gélose de la substance déposée dans le réservoir de départ puis, on place ensuite dans une fente parrallèle au sens de la migration électrophorétique l'immuno-sérum qui va diffuser radiairement à la rencontre de l'antigène. Chaque antigène forme au niveau du lieu de rencontre un précipité de forme arquée.

On distingue dans ces images d'immuno électropho-

rèse du sérum 4 groupes de lignes que l'on peut distinguer par leur mobilité électrophorétique en :

— 1 le groupe des albumines ;
— 2 le groupe des alpha globulines ; avec 2 sous-groupes : alpha 1 et alpha 2 ;
— 3 le groupe des beta 1 globulines ;
— 4 le groupe des gamma et des beta 2 globulines.

Dans ce dernier groupe d'arcs de précipitation de mobilité intermédiaire à celle des gamma et des beta 1 globuline, on a pu identifier 2 beta 2 globulines : la beta 2A et la beta 2M. Le plus souvent, on constate des anomalies de la beta 2M. L'aspect le plus typique selon Burtin (44) semble être un trait de précipitation à double courbure s'étendant de la région du réservoir de départ à celle des beta 2. Cet aspect est extrêmement évocateur d'une beta 2 macro-globuline.

Les anticorps correspondant à la gamma globuline anormale, dans le myelome par exemple, vont donner une ligne de précipitation sous forme d'un trait supplémentaire à forte courbure : l'ultracentrifugation.

L'appareil utilisé est en général l'ultra-centrifugeuse Spinco modèle analytique E. La centrifugation s'effectue dans les conditions suivantes :

— température de 20° centigrades
— vitesse autour de 50.000 tours minute
— champ de gravité moyenne de 250.000 fois la valeur du champ de pesanteur terrestre.

La solution de sérum est diluée à plusieurs reprises et pour chaque dilution, on calcule la vitesse de sédimentation, des constituants. Par extrapolation, on calcule ensuite en les rapportant à une dilution infinie les constantes de sédimentations que l'on exprime en unité Svedberg. Un calcul simple permet pour chaque fraction découverte d'établir le poids moléculaire des différents constituants.

Dans un sérum normal, on découvre ainsi 3 constituants normaux :

— de 4,2 à 4,5 S correspondant à un poids moléculaire voisin de 60.000, constituant léger représentant l'albumine ;

— de 6,5 à 7 S correspondant à un poids moléculaire de 150.000 à 300.000 un constituant globulinique majeur (entre les 2 atouts de 5,5 existe un composant globulinique mineur) ;

— de 14 à 20 S correspond un poids moléculaire de 1.000.000, cette fraction représente normalement 2, 3 à 4 % des protéines totales selon WALDENSTROM (259). Elle est constituée par les macroglobulines se situant ordinairement en alpha 2 et beta 2.

En cas de macroglobulinémie et de maladie de Waldenstrom, la teneur en macroglobuline s'élève au-dessus de 10 % et peut aller jusqu'à 90 % selon QUATTRIN (204).

De plus dans la macroglobulinémie on trouve une ou plusieurs globulines dont les vitesses d'ultra-sédimentation vont de IIS (261) à 32 S.

Dans le cas de maladie de Khaler, les globulines myélomateuses ne s'opposent pas de façon formelle par leur poids moléculaires aux gamma globulines, le plus souvent leur poids moléculiaire reste voisin de celui du constituant gamma ordinairement majoritaire. Plus rarement, et surtout dans le beta-myélone leur poids moléculaire est double aux alentours de 300.000.

Dans les cryo-globulinémies, les chiffres fournis par l'ultra-sédimentation se montrent très variables, ils vont des poids molléculaires normaux à ceux rencontrés dans les macro-globulinémies.

On peut donc penser qu'il s'agit bien plus d'une propriété physique de ces sérums due à des globulines très différentes chimiquement plutôt que d'une protéine spéciale à qui serait due la cryoglobulinémie comme on a pu le penser.

III. — *Troubles secondaires*

Il existe enfin un certain nombre d'examens biochimiques qui peuvent soit aider à orienter le diagnostic, soit fournir des précisions physio-pathologiques intéressantes.

En effet, la richesse du sérum en fractions globuliniques de poids moléculaire élevé va entraîner une instabilité colloïdale du sérum qui va se traduire par les épreuves dites de « stabilité colloïdale du sérum ». Ces épreuves sont :

— Les tests de floculation : GROS, MAC-LAGAN, KUNKEL, HANGAR, TAKATA qui sont presque toujours perturbés dans des proportions considérables,

— Le test de formo - leuco - gélification,

— Le test de SIA d'une grande simplicité, basée sur la précipitation de l'euglobuline par l'eau distillée,

— La courbe de précipitation des eu-globulines dans les milieux de faible force ionique selon la technique de SANDOR-VAGUES réalisant un tracé à double clocher très évocateur,

— L'étude enfin de l'indice de viscosité du sérum mesurée à la pipette d'OSWALD qui le montre très augmenté.

Il est intéressant de noter qu'il varie avec la température et augmente très rapidement lorsqu'elle décroit.

CHAPITRE X

Essai physiopathologique

Les aspects exsudatifs rétiniens et sous-rétiniens rencontrés au cours de notre étude sont les plus facilement expliqués. En effet, on sait depuis WHURMANN et DIALER, grâce à la méthode de la vésicule provoquée par la cantharide, que les macroglobulines peuvent traverser les parois vasculaires. WHURMANN et WINDERLY (268) admettent que toutes les fractions protéiques peuvent migrer à travers les parois vasculaires et aller se localiser au niveau des tissus et des espaces intersticiels ce qu'ils expriment par le terme de « protéinurie intra-tissulaire ».

Si ce passage est maintenu longtemps et se fait en quantité importante il provoque à la longue des lésions organiques comme on peut en observer dans les formes cliniques de certaines affections telles que hépatites, dermatoses, encéphaloses, miocardoses.

Les observations histochimiques faites au niveaú de l'œil en découlent naturellement et expliquent à la fois les exsudats et les aspects de rétinite micro-ponctuée.

La diathèse hémorragique que présente les affections dysprotéinémiques et qui est objectivé de la manière la plus visible dans les hémorragies rétiniennes de la rétinopathie dysprotéinémique reste la partie la plus obscure et la plus difficile à expliquer.

En effet, les tests de l'hémostase sont normaux, la thrombopénie reste suffisante, la résistance capillaire n'est altérée fortement que dans les cryoglobulinémies, mais le caillot se montre friable et mal rétractible pendant que le temps de saignement est allongé.

Cependant comme on l'a vu la tendance hémorragique est le fait le plus important cliniquement, c'est souvent par des hémorragies que débute l'histoire des dysprotéinémies.

On a attribué aux dysprotéines un rôle de toxicité élective pour les parois capillaires (BERNARD). Cette action toxique s'exercerait directement (WARTER LINDE ESSER), ou par l'intermédiaire d'une altération des systèmes tampons due à l'augmentation des globulines anormales (ESSER).

Il faut enfin parler de l'hypothèse de la production au cours des dysprotéinémies d'une globuline anticoagulante. Cette possibilité qui parait une solution de pure forme est fondée sur de nombreux arguments que fournissent BRAUSTEINER, LUESCHER, MUNRO, UELINGER et WALDENSTROM.

D'autre part, des anti-coagulants de type héparinoïdes ont été mis en évidence dans les macro-globulinémies par CHOIZAT, CREYSSEL, RHOR TISCHENDORF et HARTMANN.

Mais le facteur le plus généralement invoqué est l'hyperviscosité sanguine qui est, on le sait, très augmentée au cours des macroglobulinémies. Par le ralentissement du débit circulatoire qu'elle occasionne, cette hyperviscosité serait un facteur de stase. Cette stase, par la distension vasculaire qu'elle détermine conditionnerait les modifications de l'arbre veineux : mais aussi, par l'anoxie qu'elle provoque, elle aurait une action toxique propre sur les parois vasculaires. Ce facteur toxique joint au facteur mécanique modifierait la perméabilité vasculaire et favoriserait les raptus hémorragiques. C'est tout au moins l'explication avancée par WALDENSTROM pour qui l'importance de ce facteur hyper-viscosité est telle que celui-ci propose pour désigner la maladie le terme de « visco-protéinémie ». Dans une communication récente, SCHWAB ILLAJ et ses collaborateurs soutiennent également

cette hypothèse et citent comme argument la réversibilité des signes ophtalmoscopiques qui aurait succédé à une normalisation temporaire de la viscosité sanguine obtenue par plasmaphorèse intensive.

De toute manière ces considérations montrent que l'explication finale des altérations du fondus dans les dysprotéinémies n'est encore qu'incomplètement résolue.

CONCLUSIONS

Dans les dysprotéinémies majeures : maladie de Khaler, macroglobulinémies, cryoglobulinémies dont nous avons esquissé le profil clinique et biochimique, la présence d'une protéine anormale à grand pouvoir gélifiant dans le sérum, entraîne des perturbations graves de l'hémo-dynamique rétinienne.

Après un bref aperçu historique rappelant les étapes de la connaisasnce de ces altérations oculaires, nous avons décrit plus particulièrement les modifications ophtalmoscopiques. Nous avons repris en celà la description en 3 stades adoptée par l'Ecole Lyonnaise :

1. — le syndrome oculaire a minima constitué par les troubles purement hémo-dynamiques,

2. — le fond d'œil dysprotéinémique proprement dit constitué essentiellement par la triade classique : modifications veineuses, hémorragies et exsudats,

3. — les complications : à savoir les thromboses vasculaires contemporaines très souvent de thromboses identiques de la circulation cérébrale ou des vaisseaux terminaux des membres et le décollement rétinien du type exsudatif facteur de mauvais pronostic général pour Cagiannut, d'une évolution fatale à brève échéance.

Les 3 observations que nous présentons confirment ces données : Fond d'œil dysprotéinémique typique dans 2 cas de dysprotéinémie avérée et une dysprotéinémie découverte à l'occasion d'une thrombose de la veine centrale.

Ces exemples nous conduisent à discuter le diagnostic différentiel ophtalmoscopique et à évoquer devant ce tableau l'étiologie possible de dysprotéinémie majeure. Nous énonçons les éléments biochimiques d'orientation et de certitude qui permettent d'identifier la présence d'une protéine plasmatique anormale.

La présence de cette protéine dans le sérum est un facteur d'agglutination érythrocitaire et d'hyperviscosité sanguine responsable du ralentissement circulatoire et de stase veineuse. Cette stase par la distension vasculaire qu'elle occasionne conditionnerait les modifications de l'arbre veineux.

Vu : *Le Président de Thèse :*
CALMETTES

Vu : *Le Doyen :*
LAZORTHES

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 14 mars 1962

Le Recteur :
Président du Conseil de l'Université :
DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

1. Abrams (A.), Cohen (P.), Meyer. — The physical properties of a cryoglobulin obtain from lymph and a case of sarcomatosa. *J. Biol. Chem.* 181, 237, 1957.

2. Achenbach (W.), Kanzov (U.). — Zur hâmorrhagischen Diathese bei der Makroglobulinamie Waldenström. *Kongr. Europ. Ges. Hämatol.*, Freiburg, 1955, S. 631.

3. Anon Yme. — El sindrome de la abetalipoproteinemia. *Rev. clin. esp.* 1961, 80/1, 52-53.

4. Andre (R.), Dreyfus (B.), Jacob (S.), Levy (G.). — Sur les formes hémorragiques des Myélomes. *Revue d'Hématologie* 7, 296, 1952.

5. Anderson (B.) et Samuelsan (A.). — A case of hyberglobulinémia with pronounced eye changes and acrocyanasis *Acta Medica Scandinavia,* 117 p., 248, 1944.

6. Aubert (L.), Detolle (P.), Liarde (J.), Brun (C.). — Le praticien devant la maladie de Waldenstrom. *Presse Méd.* 25 mai 1960, 68, 26, p. 1014-1616.

7. Ascensi (A), Fabiani (F), Lucentini (L.). — Haematologica 42, 153, 1957.

8. Bann Ick et Greene. — Renal insufficienty associated with Bence-Joness proteinuria. Report of 13 cases with notes on changes in serum protéins. *Arch. of int. Med.* 44, 486, 1929.

9. Barr (D. P.), Reader (G. G.), Wheeler (C. H.) — Report of 2 cases with discussions of clinical manifestations, indidence and signifiance. *Ann. Int. Med.* 32 : 6 1950.

10. Barrère (B.). — Contribution à l'étude du purpurahyperglobulinémique de Waldenstrom au cours de certains états lymphadéniques. Thèse Toulouse N° 126, 1956.

11. Baron (A.), Guimbretière, Pasquier, Chevannes. — A propos de quelques cas de dysprotéinémies. *Soc. Ophtal de la France.* Rennes, 27 mars 1960.

12. Benhold. — Serumeiweissbild bei Myeloms. *Dish. Med. Wschr.* 57, 967, 1931.

13. Berlin. — Acase of myelomsymptoms from nervous system. *Acta Med. Scand.* suppl. 170, 156, 1940.

14. Bernard (J.), Inceman (S.), Zarra (M.), Christol (D.). — La dysglobulinémie maligne hémorragique.

15. Bern Eaud-Kotz (G.). — Affections oculaires dans les dys et paraprotéinémies. Fond d'œil para-protéinémique. *Klin. Mol. Augenheilk* 1959 suppl. 32, 50 pp.

16. Bernaud (D.), Kotz (G.). — Troubles vasculaires allergiques et hyperergiques du fond d'œil dans la paraprotéinémie maligne. *Ber. Dtsch. Ophtal. Ges.* 1958. 61, 249-251.

17. Berneaud-Kotz. — Altérations oculaires dans les dys et paraprotéinémies. *Soc. Rheil. Wesft.* Augenarzte, avril 1958.

18. Berneaud-Kotz. — Observations cliniques et expérimentales sur les altérations oculaires dans la macroglobulinémie de Waldenstrôm. *Klin. Wschr.* 1957, 35, 472-475.

19. Berneaud-Kotz (G.). — Un cas de dys et para protéinémie avec troubles marqués du fond d'œil. *Klin. Mbl.* Augenheilk, 1954, 125/2, 160-171.

20. Berthond (E.), Fallet (G.), Schenddegger. — Le purpura hyperglobulinémique de Waldenström. *Soc. Hop.*, Paris, 1956, 39, 2135-2141.

21. Bianchi (V.), Giampalo (A.), Marmonti (A.). — Contribution à l'étude de la gélification du plasma au froid dans les plasmocytomes aleucémiques. *Minerva Med.* suppl., 2, 101, 1949.

22. Biard (L.). — Les manifestations ophtalmologiques des dysglobulinémies. Thèse Lyon 1959.

23. Bichel Bin (G.) Harboe. — Un nouveau cas d'hyperglobulinémie avec atteinte du système nerveux central.*Acta Med.* 138, 1, 1950.

24. Bess. — Quelques cas d'hyperprotéinémies. *Acta Med. Scand.* 88, 478, 1936.

25. Bing et Nell. — Deux cas d'hyperglobulinémie avec atetinte du système nerveux central. *Acta Med. Scand.* 88, 492, 1936.

26. Bing, Fold et Nell. — Sur trois cas d'hyperglobulinémie avec atteinte du système nerveux central par toxi-infection. *Acta Med. Scand.* 91, 409, 1937.

27 Bing et Plum. — Les protéines sériques dans la leucopénie. *Acta Med. Scand.* 92, 415, 1937.

28. Bing. — Dernières connaissances sur l'Hyperglobulinémie au cour de Syndromes variés. *Acta Med. Scand* 103, 547, 1940.

29. Blades (A. N.). — La cryogobulinémie du myélome multiple. *Brit. Med. J.* 1, 169, 1951.

30. Boeen Iger. — Ein seltener Blutbefund (Hyperprotéinemie bei Myelomkrankheith). *Dtsch Med. Wschr* 59, 770, 1933.

33. Bon Sdorf (von) Groth (H.), P3ckalen (T.). — Etude des protéines précipitables et de poids moléculaire élevé dans le plasma des sujets atteints de myélome.

34. Borges et Wagener. — Retentissement oculaire de la léucemie. *Am. J. of Med.*, Sc. 177-663, 1929.

35. Bottlaender (G. H.). — Les dysglobulinémies hémorragiparres. Thèse Strasbourg N° 61, 1955.

36. Boudin (G.), Barbizet (J.), Dalloz (J. C.). — Cryoglobulinélies et lympho réticulo-sarcome. *La Presse Médicale* 67, n° 15, 594-597, 1959.

37. Bousser (J.), Boivin. — Macroglobulinémie de Waldenström. A propos de deux nouvelles observations. *Revue d'Hématologie* 12, 100, 1957.

37*bis*. Bousser (J.), Christol (D.), Zittoun (N.).– Purpura hyperglobulinique de Waldenstrom et syndrome de Sjôgren-Gougeret. Deux nouveaux cas. *Sem. Hôp.* Paris, 14-20 sept. 1961, 35/63, 2531-2537.

38. Braumann (J.), Grégoire (F.), Lambert (P.-P.), Kleyntjens et Danis (P.). — Un cas de Myélome à cryoglobulines. Etude clinique chimique et physiologique. *Acta Clin. Belg.* 8, 333, 1953.

39. Braunstein Er (H.), Falkner (R.), Newmayer (A.) — Makromoleculare Kryoglobulinaemie. *Klin Weschn.* 32, 722, 1954.

40. Braun-Vallon (S.), Bessman (N.) — Un cas de pseudo-gliome chez un nourrisson atteint de déficit d'une fraction des gamma-globulines. *Soc. Ophtal.* Paris, 17 déc. 1960. *Bull. Soc. Ophtal.* Fr. 1960. 12, 585-588.

41. Browstein. — Modifications oculaires dans le myélome multiple. *Arch. Opht.* 55, 2, 188, 1956

42. Burian (H. M.). — Note sur l'électrorétinogramme dans un cas de macroglobulinémie et quelques formes d'anémie. *Arch. Opht. Chicago,* 1961, 6/1, 111-113.

43. Burkel. — Beitrag zur Kenntnis des Hyperprotéinaemie. *Zeitschr. F. Klin Med.* 127, 552, 1934.

44. Burtin (P.) et Hartmannl. — Etudes immunologiques et électrophorétiques des macroglobulines. *Revue Française d'Etudes Cliniques et Biol.* 1, 17, 1956, et 1, 75, 1956.

45. Burtin (P.), Hartmann (L.), Fauvert (R.), Grabar (P.). — Etude sur les protéines du myélome. *Revue Française d'Etudes Clin. et Biol.* 2, 161,-177, 1957.

46. Butler (K. R.), Palmer (J. A.). — La cryoglobulinémie dans la Polyartérite noueuse. *Canad. Med. J.* 7, 2, 686, 1955.

47. Gagianut et Hoffmann (E. G. G.) — Uber Augenhintergrundsveranderundgen bei Makroglobulinaemie. *V. Graefe's Arch. J. Ophtal* 153, 391, 1953.

48. Gagianut (B.), Th. Eiler (K.). — Histologie des altérations oculaires dans les macroglobulinémies. *Graefe's Arch. Ophtal.* 1959, 160/6, 628-635.

49. Gagianut (B.). — Le syndrome oculaire de la macroglobulinémie. *Ann. Oculist.* 1958, 191/8, 579-591.

50. Gagianut (B.). — Syndrome oculaire de la macroglobulinémie. Soc. Suisse Ophtal. *La Chaux de Fondeux*, 26-28 sept. 1958.

51. Cacco (G.). — Modifications du fond d'œil dans le plasmocytome. *C. R. Ottal.* 81, 477, 1955 (Article non-publié).

52. Cacco et Pende. — Modifications du Fond d'œil dans le plasmocytome. *Am. Journ. Ophtal.* 1956, 42, 341.

53. Calmettes (L.), Deodati (F.), Bec (P.), Bech Ac iG.J, De Boissezon (P.). — Le fond d'œil dans la macroglobulinémie. *Soc. Oto-Neuro-Ophtal.* Toulouse, 12 décem. 1960. *C. R. Rev. Oto-Neuro-Ophtal.* 1961, 33/2, 65/68.

55. Cambiagi (A.). — Recherches sur la soi-disant importance des cryoglobulines dans le déterminisme des occlusions vasculaires et phénomènes hémorragiques rétiniens. *Bull.* Oculist. 1958, 37/12, 949-956.

56. Cantarow. — Protéinémie de Bence-Jones dans le myèlome multiple. *Am. J. of Med.* 189, 425, 1935.

57. Carnot Bern Ard Caroli et Kaiser. — Contribution à l'étude du métabolisme au cours du myélome multiple. *Bull. Soc. Med. Hop.* Paris, 53, 206, 1937.

58. Cattan (R.), Vesin (P), Bonnet (J.-L.), Hivet (M.). — Macroglobulinémie de Waldenstrom et ulcération gastrique. *Presse Médicale* 1959, 27 mai 67/26.

59. Cattan (R.), Vesin (P.), Liozon (F.). — Cirrhoses et globulines anormales. *Le Sang* 30, 805-822, 1959.

60. Cattan (R.), Carrasco (R.), Vesin (P.), Burtin (P.). — Cirrhoses avec hyperprotéinémies, rapports avec la dysprotéinémie de Waldenstrom. *Revue Intern. de Hépatologie* 7, 33, 1957.

61. Cattaneo (D.). — Altérations du fond d'œil par amyloidoses et Dysprotéinémies. Soc. Oftal. Lombarda, 7 déc. 1947. *Rass. Ital. Ottal.* 17, 80, 1948.

62. Charmot (G.). — Les Macroglobulinémies. *Marseille Médical* 96/3, 125-142, 1959.

63. Charvillat (L.). — Contributions à l'étude du Myélome et des dysprotéinémies. Thèse Lyon N° 264, 1955.

64. Cohn (E. J.). — *Experientia* 3, 125, 1947.

65. Cordes (F. C.), Aiken (S.). — *Am. J. Opht* 30, 1541, 1947.

66. Coyle (J. T.), Fra (K. P. E.), Leonard (A. L.), Weiner (A). — Macroglobulinémie, ses effets sur l'œil. *Arch. Ophtal.* Chicago 65/1, 75-80, 1961.

67. Craic (A. B.), Waterhouse (C.), Young (L. E.). — Auto-immune hemolytic disease and cryoglobulinemia associated with lymphatic leukemia. *Am. Med. J.*, 13, 793, 1952.

68. Creyssel et Coll. — L'électrophorése du sérum dans les hémopathies malignes. 187 observations. *La Rev. Lyonn. de Med.* 5, 99-128, 1956.

69. Creyssel et Coll. — Une hémopathie maligne complexe avec dysprotéinémie. *Le Sang* 26, 392-400, 1955.

70. Creyssel et Coll. — Contribution à l'étude biochimique du Myélome et des dysprotéinémies malignes. *La Rev. Lyonn. de Méd.* 5, 129,-172, 1956.

71. Creyssel et Coll. — Contribution à létude de la macroglobulinémie de Waldemstron. 8 observations. *Sem. Hop. Patho-Bio.* N° 7, p. 2059-2075, 1957.

72. Creyssel et Coll. — Le plasmocyte *R. A. L. E.* N° 3, 1959.

73. Creyssel et Coll. — Etude biochimique de dix cas de cryoglobulinémie. *Lyon Méd.* 1959.

74. Croizat et Favre- Gilly. — Classification des purpuras. *Revue Prat.* 4, 31, 2889, 1954.

75. Croizat et Coll. — A propos de 7 observations de Cryoglobulinémies. *Lyon Méd.* N° 31, 1959.

76. Cucco (G.). — Un tableau de chorio rétinopathie dysprotéinémique : Le fond d'œil à taches d'huile et à vacuoles. *Soc. Franç. Ophtal.* Paris, 8-12 mai 1960. *Bull. Mem. Soc. Franç. Ophtal.* 73, 222-227, 1960.

77. Cucco (G.). — Altérations du fond d'œil dans les protidoplasmopathies. *Soc. Oftal.* Bologna, 3-5 mai 1955.

78. Dalgaard (R. B.). — Un cas de hyper et Macroglobulinemie avec hyperplasie lympatique atypique. *Acta Path. Scand.* 27, 506, 1950.

79. Danis (R.), Braumann (J.) et Coppez (P.). — Les lésions du F. O. au cours de certaines hyperprotéinémies (myélome à cryoglobluines, macroglobulinémie). *Acta Opht.* 33, 33, 1955.

80. Degger (J. J.), Westendorp-Boerma (F.), Wieme (R.), Wunderly (Ch.), Fauvert (R.), Crabar (P.), — *Rev. Franç. Etud. Clin. Biol.* 2, 161, 1957.

81. Derrien (Y.). — Techniques de laboratoires de Loiseleur. Tome I, p. 586. Masson, édit. 1954.
140, 1950.

82. Dollfuss (M. A.). — *Bull. et Mém. Soc. Franç d'Ophtalm.* 63,

83. Donders (P.). — Phénomène ophtalmologiques dans un cas de maladie de Waldenstrom avec cryoglobulinémie. *Ophtalmologica,* 135, 324-326, 1958.

84. Dolenek (A.) et Weidermann (B.). — Troubles oculaires dans la macroglobulinémie en tchèque. Retinopathia. *Acta Univ. Palack* 1956. 10, 71-76.

85. Donnely (E. J.). — Complications oculaires de la myélomatose multiples. Ocular complications of multiple myelomatosis. *Amer. J. Ophtal.* 1959, 47/2, 211-214.

86. Dreyfuss (F.) et Librach (G.). — Cryoglobulines dans un cas d'endocardite infectieuse sub-aiguê. *J. Lab. et Clin. Méd.* 40, 489, 1952.

87. Dreyfus (B.) et Coll. — Trypanomiase responsable de la maladie de Waldenstrom. *Presse Méd.* 68, 590-592, 23 mars 1960.

88. Druez. — Un cas de myélome plasmocytaire à symtomatogie clinique essentielle vasculaire. *Acta Clin. Belg.* 6, 276, 1952.

89. Dumas (J.). — Manifestations oculaires au cours d'une dysprotéinémie particulière : la cryoglobulinémie hémorragique. Thèse Paris, 1959.

90. Duret (R. L.). — La macroglobulinémie de Waldenstrom. Ses rapports avec la myélomatose. *Acta Clin. Belg.* 11, 540, 1956.

91. Duret (R. L.). — Aspect clinique des dysglobulinémies primaires et secondaires. *Aacta Gastro-enterol Belg.*, 22, 598-607, novembre 1959.

92. Dustin (J. P.). — Isolement d'une cryoglobuline dans un sang myélomateur. *Arch. Inter. Physio.*, 61, 256, 1953.

93. Ellis (R. A.). — Cryoglobulinémia. *Coll. Phys. Philadelphia Sec. Ophthal.* Octrober 20, 1955. *Arch. Ophthal.* (Chicago) 1956, 55/4, 583-584. *Amer J. Ophtal.* 1957, 43/1, 124-126.

94. Ellis (R. A.). — (Occlusion de l'artère centrale de la rétine asociée à une cryoglobulinémie). *Arch. Ophthal.* (Chicago) 1957, 57/3, 327-334.

95. Engle (R. L.) et Barr (D. P.). — Multiple Myeloma treated With A.C.T.H., in proceedings of the second clinical A.C. T.H. Conférence, edited by J. R. Mote, New-York, the Blackinson Co, 1951, vol. 2, p. 209.

96. Espildora (C.) et Coutts, W. E. — *Rev. Med.* Chile 62, 633, 1934.

97. Fabiani (F.) et Joli (F.). — *Boll. Soc. Ital. Ematol.* 2, 283, 1954.

98. Fank Hauser et Coll. — *Helv. Med. Acta* 23, 645, 1956.

99. Famer (R. G.), Cooper (T.), Pascuzzi (C. A.) — Cryoglobulinémie : rapport de 12 cas avec étude de la moelle osseuse. — Cryoglobulinémia : report of 12 cases With bone marrow findings. *Arch. Inter. Med.* (Chicago) 1960, 106/4, 483-493.

100. Fayole (J.). — Les plasmocytoses malignes dermotropes. Thèse Lyon N° 35, 1957.

101. Ferriman (D. G.), Anderson (A. B.). — *Brit. Med. J.* ii, 402, 1956.

102. Fière (H.). — Contribution à l'étude de la macroglobulinémie Thèse Lyon, N° 159, 1957.

103. Foord. — Hyperprotéinémie, autohemo-agglutination, insuffisance rénale et anomalie sanguine dans le myélome multiple. *Ann. Int. Med.* 8, 1071, 1935.

104. Franceschetti (A.). — Ann. Ottalm. 76, 413, 1950.

105. François (P.), Woillez (M.), Biserte (G.), Havez (R.). — Rétinite dysorique seule manifestation clinique d'un myélome. Importance de l'immuno-électrophorèse. *Soc. Ophtal.* Paris 15 octobre 1960. *Bull. Soc. Opht. Fr.* 1960, 10, 470-475.

106. Garcin (R.) et Coll. — Cryoglobulinémie et névrite multiple des membres inférieurs. *Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp.* Paris, p. 835, 1957.

107. Garcin et Coll. — Forme névritique de la macroglobulinémie de Waldenstrom. *Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp.* Paris, n° 24-25, 562-573, 1958.

108. Gates (R.F.), Richards (R.D.) — (Macroglobulinémie avec troubles vasculaires inhabituels). *Arch. Ophthal.* (Chicago) 1960. 64/1 77-80.

109. Gaultier (A.) et Maurice (P.). — Purpura hyperglobulinémique de Waldenstrom et maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. *Schw. Med. Wschr.* 88, 1110, 1953.

110. Gerlich (N.) et Dziuba (K). — Fol. Haematol N.F. 1 2, 1956.

111. Giacomelli (P.).. — Hémorragies rétiniennes dans un cas de maladie de Kahler-Bozzolo). *Soc. Oftal. tosco-umbro-emil,* 20 Settembre 1951. *Atti Soc. Oftal.* Italie 1952, 13, 538-539.

112. Gibert-Dreyfus, Zaracovitch (M.) et Savoie (C.). — Myélome avec cryoglobulines sans altération radiologique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.,* Paris 65, 81, 1950.

113. Girard (M.), Creyssel (R.), Guillermet (J.), Barjhous (P.). — Un cas d'anémie hémolytique aiguë avec auto-agglutination considérable des hématies et cryoglobulinémie. *Lyon Méd.* 1959, 31, 177-185.

114. Giroguy (M.). — A propos d'un cas de macroglubulinémie de Waldenstrom : contribution à l'étude des épanchements séreux des hémopathies. Thèse. Paris, n° 398, 1958.

115. Gittler (R.). — (Altérations oculaires dans la macroglobulinémie. *Ophtal. Ges.,* Wien, 1er Dezember 1959.

116. Gorduren (S.). — *Brit. J. Ophthalm,* 30, 613, 1946.

117. Grabar (P.) et Williams (C. A.). — Méthode immuno-électrophorétique d'analyse de mélanges de substances antigéniques. *Jr. Biophys. Biochim. Acta* 10, 193, 1953 et 17, 67, 1955.

118. Griffiths (I. L.) et Gilchrist (I.). — Cryoglobulinémie dans un cas de cirrhose alcoolique. *Lancet*, 1, 882, 1953.

119. Gross et Brockmann. — *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 177, 461, 1935.

120. Guichard (A.) et Coll. — Plasmocytose aleucémique décalcifiant à forme médullaire Pseudo-ostéomalacique avec hyperglobulinémie. *Lyon Médical*, 196, 453-457, nov. 1956.

121. Di Guglielmo (R.). — La macroglobulinémie de Waldenstrom. *Settimana Med.*, 52, 1954.

122. Di Guglielmo (R.) et Salvini (L.). — Deux cas typiques de maladie de Waldenstrom. *Progreso Medico*, 10, 260, 1954.

123. Di Guglielmo (R.). — *Plasmocitomi.* Abbruzzini édit., Rome, 1955.

124. Di Guglielmo (R.) et Ruggieri (P.). — La maladie de Waldenstrom. XIV° Congresso della Societa Italiana di Ematologica E. M. E. S., Roma. Octobre 1956.

125. Haas (W.), Hoffman (H.) et Teichmann (W.). — Posologie des macroglobulinémie fur *Z. Klin Med.*, 154, 3, 252-273, 1956.

126. Habich (H.). — *Schweiz Med. Wschr*, 83, 1253, 1953.

127. Habich (H.) et Hassig (A.). — Essai d'analyse antigénique des paraprotides dans la macroglobulinémie de Waldenstrom. *Vox Sanguinis*, 3, 99, 1953.

128. Hagen (W.). — Arztl. Forsch., 9, 547, 1955.

129. Hampton (J. W.) — Macroglobulinémie de Waldenstrom. *New Engl. J. Med.*, 158, 1293-1296, 1958.

130. Hanlon (D. G.), Bayrd (E. D.) et Keanst. — Quatre cas de macroglobulinémie. *J. Amer Med. Assoc. Chicago*, 167 (15), 1817-1821, 1958.

131. Hansen (P. F.) et Faberx (M.). — Syndrome de Raynaud's causés par une précipitation réversible des protéines. *Acta Med. Scand.*, 129, 81, 1947.

132. Harders (H.). — Macroglobulinémie de Waldenstrom. *Deutsch Med. Wschr*, 82, n° 2, 71-73, 1957.

133. Harvier (P.) et Coll. — Purpura Hémorragique syndrome de Raynaud et cryoprotéinémie. *Presse Méd.*, 61, 1549-1551, 1953.

134. Hill (R. H.) et Coll. — Présence de cryoglobulines à une haute concentration dans un cas de myélome multiple. *J. Lab. et Clin. Méd.*, 34 ; 1057, 1942.

135. Hollenhorst (R. W.). — *Arch. Ophtal. Chicago*, 1959, 61, 5, 789-837, 1959.

136. Hollenhorst (R. W.). — Maladies de la rétine et du nerf optique (dyscrasies sanguines). *Arch. Ophthal.* Chicago, 195,7, 57/5, 744-784 (756).

137. Horlin (W.), Euchs (G.), Kaffarnink (N.). — Aspects cliniques de la cryoglobulinémie. *Med. Welt* 1960, 12, 630-636. Mises à jour *Med. Prat.*, décembre 1960. 4/19-20, 903-904.

138. Hule (V.) *et* Weidermann (D.). — Un cas de macroglobulinémie. *Blood*, 10, 1177, 1955.

139. Hutchinson (J. H.) et Howell (R. A.). — Cryglobulinémie. Un cas avec association de gangrène digitale. *Ann. Inter. Méd.*, 39, 350-357, 1953.

140. Imhof (H.). — Macroglobulinémie de Waldenstrom. *Diss.* 1958, Utrecht (Hollande).

141. Ioli (G.). — Un cas de purpura chronique bénin hyperglobulinémique avec lésions du fond d'œil. *Soc. Ophtal. Ital.* Bologne, 3-5 mai 1955.

142. Jahnke (K.). — Protéines anormales du sérum Habil. Schrift, 1956.

143. Jahnke (K.) et Scholtan (W.). — *Z. Exper. Med.*, 122-39, 1953.

144. Jahnke (K.), Kanzow (U.), et Scholtan (W.). — *Arztl. Wschr* 11, 25, 1956.

145. Jahnke (K.), Scholtan (W.) et Heinzler (F.). — *Helv. Med. Acta* 25, 2, 1958.

146. Jammes (T. M.) et Drake (E. H.). — Cryoglobulines dans un cas de coronarite. *New England J. Med.* 249, 601, 1953.

147. Kanzaw. — Un cas de macroglobulinémie de Waldenstrom. *Klin. Woschem. Sch.*, 32, 154, 1954.

148. Kappelers (R.), Krebs (A.) et Riva (G.). — Aspects cliniques de la maladie de Waldenstrom.*Helv. Med. Acta*, 25, N° 1, 2, 54-101, 102-152, 1958.

149. Kearns (T. P.). — Troubles du fond d'œil dans les maladies du sang. *Med. Clin. North. Amer.*, 40, 1209-1216, 1956.

149*bis*. K. Nedel.

150. Korngold (L.). — *Fed. Proc.* 15, 597, 1956.

151. Korsten (H. B.) et Berneaud-Kotz (G.). — Stade précoce du fond d'œil paraprotéinémique en cas de macroglobulinémie. *Klin. Mbl. Augenhk*, 128, 6, 679-686, 1956.

152. Landholt (E.). — *Schweiz Med. Wschr*, 87, 1246, 1957.

153. Laurell (B.), Laurell (H.) et Waldenstrom. — Myélome, macroglobulinémie et aspect clinique. *Amer. J. Med.*, 22-24-36, 1957.

154. Layani (F.), Aschkenazy (A) et Bengui (A). — Macroglobulinémie avec lésions du squelette. *Presse Méd.*, 63, 44-46, 1955.

155. Lepow (B.). et Coll. — Un cas de précipitation spontanée des protéines du sérum et leur importance particulière dans le diagnostic de la polyartérite noueuse. *Amer J. Med.* 7, 130, 1949.

156. Lrpri (G.) et Andreani (D.). — *Gior. Ital. Oftalm,* 9, 546, 956. Contribution à l'étude des manifestations oculaires de la plasmocytose.

157. Lerner (A. B.) et Watson (C. J.). — Etude sur les cryoglobulines : 1° Purpura d'origine inconnue associé à une haute concentration de cryoglobulines. *Amer J. M. Scien.* 214, 410, 1947. 2° Précipitation spontanée des protéines du sérum à une température de 5°C à différentes phases de la maladie. *Id* 410-416.

158. Levrat *et Coll.* — Un cas de macroglobulinémie de Waldenstrom. *Lyon Méd.* 197, 3, 8, 1957.

159. Ley. — Contribution à l'étude des formes hémorragiques du myélome et leurs relations avec les modifications protidiques. Thèse Paris, 1952.

160. Lindeboom. — Purpura hyperglobulinémique. *Dermatologica,* 1948, 96, 337.

161. Loeffler (W.) et Coll. .. Les hyperprotéinémie, XVII[e] Congrès médical. Genève, 1949.

162. Luscher et Labhart. — Bluterinnungstorung durch B. Globulins. *Schweiz Med. Wschr,* 79, 598, 1949.

163. Mac Combs et Mac Elroy. — Reversible auto-hémagglotination avec symptôme périvasculaire. *Arch. Int. Med.* 59, 107, 1937.

164. Mackay et Coll. — Cryo et macroglobulinémie électrophorèse ultracentrifugation et étude clinique. *Amer J. Med.* 20, 564-587, 1956.

165. Mackay et Coll. — Aspect clinique et pathogénie des macroglobulénémie. *Brit. Med. J.* 662, 1957.

166. Mallarme et Coll. — La macroglobulinémie de Waldenstrom. *Sem. Hôp. Paris* (Pathobio), 5, 1519-1545, 1957.

167. Mallarme et Coll. — Etude clinique et hématologique de la maladie de Kahler. *Revue du Praticien IX,* n° 16, 1721-1747, 1959.

168. Malearme (J.) — La macroglobulinémie de Waldenstrom. *Revue du Praticien,* 16-9, 1670-1674, 1959.

169. Mandema (E.). — Macroglobulinémie de Waldenstrom (Analyse in presse médicale, 62, 1561, 1954). D'après *Nederland Tipdscrif voor Geneskunde,* t, 98, n° 31, 2103-2118, 1954.

170. Mandema et Coll. — Recherches sur les groupements terminaux aminés des macroglobulines et des cryoglobulines. *J. Lab. Clin. Med.* 45, 261, 1955.

171. Marshall (R. J.) et Mallone (R. G. S.). — Cryoglobulinémie avec suffusions cérébrales. *Brit. Med. J.*, 2, 279-280, 1954.

172. Marsovsky (P.). — Hyperprotéinémie essai pathogénique. *Klin. Wschr*, 19, 1190, 1940.

173. Martin (N. H.) et Close (H. G.). — *Lancet*, 2, 8, 1957.

174. Martin (N. H.). — Macroglobulinémie étude clinique et pathologique. *Quart. J. Med.* 29, 179, 197, avril 1960.

175. Mathieu (L.) et Coll. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.* Paris, 73, 538, 1957.

176. Mazare et Coll. — Un cas de macroglobulinémie du type Waldenstrom avec cryoglobulinémie. *Lyon Méd.* 91, 169-176, 2 août 1959.

177. Michon et Coll. — Les données hématologiques et cytologiques dans la macroglobulinémie de Waldenstrom. *Le Sang* 30, 486-502, 1959.

178. Michon (P.) et Coll. — La diathèse hémorragique dans la macroglobulinémie de Waldenstrom. *Le Sang*, 30, 477-483, 1959.

179. Michon (P.) et Coll. — Neuropathies dysglobulinémique. *Revue Neurol.*, 100, 27-40, 1959.

180. Morel et Coll. — Contribution à l'étude cytologique de 11 cas de dysprotéinémies atypiques. Physiologie Biologie. *Semaine de Fr.*, n° 2, 156-160 février 1959.

181. Most (H.) et Lavietes (P. H.). — Le kala-azar dans l'armée américaine. *Medicine*, 26, 221, 1947.

182. Muirhead (E. E.) et Coll. — Thromboembolie pulmonaire sclérose vasculaire, observations d'un cas avec association de cryoglobulinémie. *A. M. Arch. Int. Med.* 89, 42, 1952.

183. Myerson (R.) et Stout (R. E.). — Cryglobulinémie associés avec une gangrène digitale. *Am. J. Med. Sc.*, 230, 499, 1955.

184. Nicolas et Coll. — Quatre cas de macroglobulinémies de Waldenstrom. *The Lancet* n° 6984, P. 8, 1957.

185. Nover (A.) et Berneaud-Kotz (G.). — Recherches expérimentales sur la perméabilité des vaisseaux de la conjonctive. Contribution à l'origine des hémorragies dans les paraprotéinémies. *Graefes Arch. Ophtal*, 159, 6, 582-595, 1954.

186. Offret (G.) et Dumas. — Histhopathologie auculaire dans un cas de dysglobulinémie. Cryoglobulinémie hémorragique). *Bull. des Soc. d'Ophtalm. de Fr.* n° 2, 156-160, février 1959.

187. Olmer (J.) et Mongin (M.). — La dysglobulinémie chronique primitive. *Ann. Méd.* 7, 633, 1955.

188. Ossermann (E. T.) et Lawor (D. P.). — Protéine anormale dans le sérum et dans l'urine au cours de trente-cinq cas de myélomesmultiples, étude par électrophorèse sur papier. *Am. J. Med.* 18, 462, 1955.

189. Ossermann (E. E.) et Hines (M. S.). — Traitement par la mercaptopurine d'un myélome multiple atypique avec cryoglobulinémie. *Cancer Res.*, 1, 36, 1954.

190. Packalen. — Un cas de myélome multiple avec présence de protéine spontanément précipitable dans le sérum et dans l'urine. *Acta Med. Scand.*, 100, 1, 1939.

191. Paufique (L) et Coll. — Lésions du fond d'œil au cours d'une cryoglobulinémie. *Bull. Soc. Opht. Fr.* 24 XI, 1957.

192. Paufique (L.), Royer (J.). — Manifestations oculaires au cours des macroglobulinémies. *J. M. L.* 20 juin 1958.

193. Paufique (L) et Royer (J.). — Les signes oculaires des dysprotéinémies. *Annales d'Occul.*, 192, n° 10, P. 721-735, octobre 1959.

194. Pedersen (K. O.). — Etudes par ultra-centrifugation sur le sérum et ses fractions protéiques. *Almqvist Och Wiksells*, Uppsala 1945.

195. Pelzig (A). — Cryoglobulinémie essentielle avec purpure. *A. M. A. Arch. Derm. et Syph.* 67, 429, 1953.

196. Perlzweig et Coll. — Hyperprotéinémie associée à un myélome multiple. Un cas atypique. *J. Amer. Med. Assoc.* 90, 755, 1928.

197. Pernis (B) et Coll. — Analyse des acides aminés terminaux des macroglobulines au sujet de quatre cas de macroglobulinémie. *Acta Hemat.*, 11, 309, 1954.

198. Perterman (M. L.) et Brausteiner (H.). — Cryoglobulinémie avec vitesse de sédimentation élevée. *Biochem. and Bioph.*, 53, 491, 1954.

199. Poli (E). — Physiopatologie et clinique des altérations des protides plasmatiques. *Société Editrice Delfino.* Milano, 1951.

200. Prasad (A. S. et Bloch (H. S.). — Macroglobulinémie causée par une lymphosarcomatose du cerveau. *Arch. Intern. Méd.* 105, 316-319, février 1960.

201. Propp et Coll. — Etude récente du myélome multiple ponction sternale et résultat du traitement par la stilbamine. *Blood*, 4, 36, 1949.

202. Putnam (F. W. et Udin (B.). — Protéine du sérum dans le myélome multiple, étude physico-chimique. *J. Biol. Chem.*, 202, 727, 1953.

203. Quatrrin (N.) et Coll. — Le purpura hyperglobulinémique et la macroglobulinémie hémorragique. *Minerva Médica*, 46, 1861, 1955.

204. Quatrrin (N.) et Coll. — Diagnostic différentiel et pathogénie des purpuras avec hyperglobulinémie et macroglobulinémie. *Acta Med. Scand.* 156, 25, 638, 1956.

205. Quinteric (C.). — Contribution à la connaissance des manifestations oculaires de la maladie de Kahler-Bozzolo. *Boll. Oculist.* 1955, 34/9, 537-550.

206. Rabadan-Fernandez (P.). — *Arch. Soc. Oftal, hisp., Amer,* 9, 596, 1949.

207. Ravault (M.) et Bonamour (G.). — Manifestations oculaires de la maladie de Rendu-Osler. *J. Méd. Lyon.* n° 950, P. 693, septembre 1959.

208. Ravina. — La cryoglobulinémie. *La Presse Médicale* n° 76, 1595, 1951.

209. Recupero (E.). — Arch. *Ottalm.,* 58, 343, 368, 1954.

210. Regniers et Coll. — A propos d'un cas de macroglobulinémie présentant quelques aspects histologiques remarquables. *J. Suisse de Médecine* 86, 1140, 1956.

211. Renard (G.) et Coll. — Les lésions oculaires au cours d'une affection peu connue : la dysglobulinémie maligne hémorragique. *Ophtalmologica,* 131, 157, 1956.

212. Revol (L.) et Coll. — Deux cas de macroglobulinémie de type Waldenstrom. *Lyon Médical* 196, 533-552, 1956.

213. Rochon-Duvigneaud et Carlotti. — La tétinite leucémique *Bull. et Mém. Soc. Fr. Opht.* 24, 268, 1907.

214. Roerwick (H.). — Cryoglobulinémie un cas avec survie. *Acta* Med. Scand. 137, 390, 1950.

215. Rohr (K.) — La moelle osseuse humaine, 2e édition. Stuttgart. G. Thième édit. 1949.

216. Rohrchneider (W.). — Ber. 52. *Zkft. Dtsch Ophtalm Ges.* Heidelberg, 1938, S. 45.

217. Rohrschneider (W.) et Ehrig (F. J.). Hautarzt 4, 451, 1953.

218. Schaub (F.). — Gleichzeitiges Vorkommen von macroglobulinamie Waldenstrom und von malignen tumoren. *Schw. Med. Wschr,* 82, 1256, 1953.

219. Schirer et Coll. — Hyperprotéinémie en rapport avec l'albumine de Bence Jones dans la mylomatose. *Arch. Int. Med.* 50, 829, 1932.

220. Schleifer (G.). — Altérations oculaires dans un cas de macroglobulinémie de Waldenstrom. *Soc. Ophtalm.* Wien, févr. 1958 : Wien. *Klin Wschr,* 70, 471, 1958.

221. Schmengler (F. E.) et Esser (H.). — La pathogénie du purpura hyperglobulinémique. *Klin Wachr,* 30, n° 1-2, 1952.

222. Schulten (H.) et Kanzaw (U.). — *Fol Hemat.,* 1, 1, 1956. Travail de revue.

223. Schab (P. J.) et Coll. — Réversibilité de la rétinopathie dans la macroglobulinémie de Waldenstrom par plasmaphèrèse. *Southerne Sec. amer. Fed. clin. Res.* New Orléans January 21, 1960.

224. Schwartz (T. B.) et Jaeger. — Cryoglobulinémie et syndrome Raynaud dans un cas de leucémie lymphoïde chronique. *Cancer*, 2, 219, 1949.

225. Seringue et Coll. — Myélomatose diffuse non décalcifiante. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.* Paris, 68, 1003, 1952.

226. Shapiro (B.) et Wertheimer (E.). — Précipitation spontanée d'une protéine anormale dans le sérum humain. *Brit. J. of Esper. Path.* 27, 225-227, 1946.

227. Sirridge (M. S.). — Waldenstrom macroglobulinémie avec cryoglobulinémie. *Ann. Inter. Med.* 53, 380-388, août 1960.

228. Sonnet (J.). — Les glycoprotéines sériques à l'état normal et pathologique. Editions Aracia. Bruxelles 1956.

230. Spalter (H. F.). — Protéines anormales de sérum et thrombose de la veine rétitienne. *Arch. Ophthal* (Chicago) 1959, 62/5, 868, 881.

231. Stefanini (M.) et Dameshek (W.). — Les hémorragies des disprotéinémies, *Grune et Stratton.* New-York, p. 224, 1955.

232. Steinardt (M. J.) et Fischer (G. S.). — Hémorragies a frigore et purpura d'allure allergique dans la cryoglobulinémie Allerg. 24-335, 1953.

233. Stobbe (H. Z.). — Inn. Med. 10, 483, 1955.

234. Stoltze (C. A.) et Coll. — Kératoconjonctivite sèche et syndrome de Sjogren : manifestations générales et anomalies protéiniques et hématologiques. *Arch. Int. Med.* 1960, 106/4, 513-522.

235. Streiff (F.). — Thèse Nancy, 1959.

236. Streiff (F.). — La macroglobulinémie de Waldenstrom. Concours méd. 15 octobre 1960, 42, 4629-4632.

237. Svedberg (T.), Pedersen (K. O.). — The Ultracentrifuge. *Clarendon Press.* Oxford 1940.

238. Sweigert. — Myélome multiple avec hyperprotéinémie un cas. *Am J. Med. Sc.*, 190, 245, 1935.

239. Tassman (W. S., O'Brien D. D., Hahnk. — Lésions rétiniennes dans un cas de Kala-Azar. *Amer J. Ophthal.* 1960, 50/1, 161, 163.

240. Tee Thije (O.). — Protéines urinaires et plasmatiques dans la myélomatose. *Acta Med. Scand.* 153, 253-269, 1956.

241. Thiers et Coll. *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.* 64, 2, 187, 1958.

242. Thimm (G.). — Anatomie pathologique oculaire dans la macroglobulinémie de Waldenstrom. *Med. Wiss. Ges. Augenheilk Univ.* Jean, 17-19, juni 1960.

243. Thomas (O.), Cordier (J.), Larcan (A.) et Striefi F.). — Les manifestations oculaires au cours de la macroglobulinémie de Waldenstrom. Le fond d'œil dysprotéinémique. *Arch. Ophtal.* 19, 609-619 septembre 1959.

244. Tischendorff (W.) et Hartmann (F.). — Macroglobulinémie (Waldenstrom). *Acta Hœmatologica* 4, 374, 1950.

245. Uehlinger (E.). — Un trouble particulier de la coagulation dans les dysprotéinémies. *Helvetica Medica Acta,* 16, 508, 1949.

246. Vargues (R.). — Problèmes étiologiques posés par la macroglobulinémie de Waldenstrom. *Path. Biol.* 8, 547-552, mars 1960.

247. Viallefont (H). Boudet (C.). — Deux cas de maladie de Waldenstrom avec signes ophtalmoscopiques. *Soc. Ophtal. Midi de la France,* Toulouse, 4 décembre 1960.

248. Viefhues (T. K.). — Fond d'œil dans les anémies secondaires. *Augenarzte,* Duseldorf, 20 April 1958, 6. *Klin. Mbl.* Augenheilk. 1959, 134/1, 115.

249. Viefhues (T. K.), Strobel (W.). — Clinique de la rétinopathie dans les anémies. *Klin. Mbl.* Augenheilk. 1959, 134/5, 643-654.

250. Vieux (R.). — Electrophorèse du sérum dans les hémopathies malignes. Thèse Lyon n° 224, 1955.

251. Vignalou et Coll. — Macroglobulinémie de Waldenstrom avec syndrome neurologique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.* Paris, 22-23, 498-502, 1958.

252. Voigt (A. E.) et Frick (P. G.). — *Ann. Inter. Med.* 44, 419, 1956.

253. Volpe (R.), Bruce-Robertson et Coll. — Cryoglobulinémie essentielle. *Amer. J. Of Med.* 20, 533-553, 1956.

254. Wagener (H. P.) et Rucker (C. W.). — Lésions de la rétine et du nerf optique associé à une dyscrasie sanguine. Modern treinds in ophtalmology P. 300 à 316 t. 2, *Hoeber* édit. New-York 1947.

255. Waldenstrom (J.) — Recherche cliniques et physichimiques sur les hyperglobulinémies. *Presse Méd.* 16, 213, 1949.

256. Waldenstrom (J.). — 6e Congrès d'hématologie, 26-31 août 1957.

257. Waldenstrom (J.). — Sur les dysprotéinémies. Exposés annuels de biochimie médicale III, 45-52, 1957.

258. Waldenstrom (J.). — Myélomatose atypique ou hyperglobulinémie essentielle avec fibri nogénopénie, constitut-il un nouveaux syndrome ? *Acta Med. Scand.* 117, 216, 1944.

259. Waldenstrom (J.). — Un syndrome remarquable avec hyperglobulinémie. *Schw. Med.* Wech. 78, 927, 1948.

260. Waldenstrom et Coll. — *Acta Med. Scand.* 145, 195, 1951.

261. Waldenstrom (J.). — Macroglobulinémie. *Erg. Inn. Méd. N.F.* 9, 585-621, 1958.

262. Waldenstrom (J.). — *Acta Med. Scand.* 143, 931, 1952.

263. Waldenstrom (J.). — *Advances Int. Med.* 5, 398, 1952.

264. Waldenstrom (J.). — *Erg. Inn. Med. Neue Folge* 9, 586, 1958.

265. Wallenius (G.) et Coll. — *Fed. zoc.* 15, 378, 1956.

266. Walsh (F. D.). — Neurophtalmologue clinique Williams et Wikins.

267. Wuketich (S.) et Siegmund (G.). —Diagnostic de la macroglobulinémie de Waldenstrom. Wien. *Klin Wschr.* 1958, 70, 553-559.

268. Wuhrmann (F.). et Wunderly (Ch.). — Les protéines du sang humain 2e édit. *Bâle Schwabe* édit. 1952.

269. Zollinger (H. U.). — Anatomie patologique de la macroglobulinémie de Waldenstrom. *Helv. Med. Acta*, 23, n° 2, 153, 184, 1958.

TABLE DES MATIERES

I. — Introduction. . . . . .

II. — Etapes de la connaissance des protéinémies : paraprotéinémies, dysprotéinémies, dysglobulinémies. . . . . .

III. — Profil clinique et biochimique des dysprotéinémies majeures. . . . . .

IV. — Etapes de la connaissance du fond d'œil dysprotéinémique . . . . . .

V. — Les signes oculaires généraux des dysprotéinémies majeures. . . . . .

VI. — Le fond d'œil dysprotéinémique (étude analytique) . . . . . .

VII. — Observations. . . . . .

VIII. — Diagnostic différentiel. . . . . .

IX. — Diagnostic étiologique : le syndrome humoral. . . . . .

X. — Essai physiopathologique. . . . . .

XI. — Conclusions . . . . . .

XII. — Bibliographie. . . . . .